ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1980 N° 77

TUMEURS SPONTANEES DU PANCREAS CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement en 1980
devant
L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE
par

PERFEZOU Alain, Julien, Charles
Né le 20 Avril 1957 à LAVAL (Mayenne)

JURY

Président :

M. GUILHEM, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Assesseurs :

M. CABANIE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. VAN HAVERBEKE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

AENVT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543924_0038

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1980 N° 77

TUMEURS SPONTANEES DU PANCREAS CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement en 1980
devant
L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE
par

PERFEZOU Alain, Julien, Charles
Né le 20 Avril 1957 à LAVAL (Mayenne)

JURY

Président :

M. GUILHEM, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Assesseurs :

M. CABANIE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. VAN HAVERBEKE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR	.....	M. LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES	.....	MM. PONS FLORIO
PROFESSEURS HONORAIRES	.....	MM. BRIZARD BERTHELON SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire	.....	M. GODFRAIN
Professeur sans Chaire	.....	Mme BURGAT-SACAZE
Maître-Assistant Agrégé	.....	M. PUYT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire	.....	MM. RICO
Professeur sans Chaire	.....	BRAUN
Maître-Assistant	.....	BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire	.....	MM. PAVAUX
Maître-Assistant	.....	LIGNEREUX
Maître-Assistant	.....	SAUTET

Anatomie descriptive - Extérieur -
Anatomie appliquée - Tératologie.

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire	.....	MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans Chaire	.....	FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé	.....	TOUTAIN

Physiologie - Thérapeutique
et Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	.....	MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans Chaire	.....	CABANIE
Maître-Assistant Agrégé	.....	MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	.....	MM. LABIE
Maître de Conférences	.....	EECKHOUTTE
Maître-Assistant	.....	Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées Alimentaires d'Origine Animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	.....	MM. DORCHIES
Maître-Assistant Agrégé	.....	FRANC
Maître-Assistant	.....	DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Maître de Conférences ..... GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Législation Vétérinaire et Déontologie
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour - Clinique - Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître-Assistant Agrégé ..... GENEVOIS
Maître-Assistant ..... AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... MM. FERNEY
Professeur sans Chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant Agrégé ..... TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique
Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... MM. CHANTAL
Maître-Assistant ..... GANIERE

Maladies contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... MM. LAUTIE
Maître-Assistant Agrégé ..... BODIN
Maître-Assistant ..... PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans Chaire ..... DARRE
Maître-Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée
Hygiène Générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des Productions Animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... MM. FALIU
Professeur sans Chaire ..... GRIESS
Maître-Assistant Agrégé ..... PARAGON

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

-:-:-

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GUILHEM
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Nous le remercions pour l'honneur
qu'il nous fait de présider notre jury.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CABANIE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a inspiré ce sujet.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre vive gratitude.

-:-:-

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Que nous remercions pour la qualité
de son enseignement et de son accueil.

TUMEURS SPONTANEES DU PANCREAS

CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

-:-:-:-:-:-

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

PERFEZOU Alain

TABLE DES MATIERES

. Introduction.

. Première partie : RAPPELS : EMBRYOLOGIE, ANATOMIE, HISTOLOGIE.

I. Développement embryologique.

1°- Organogenèse.

2°- Histogénèse.

II. Anatomie.

1°- Caractères généraux.

2°- Caractères spécifiques.

III. Histologie.

1°- Pancréas exocrine.

2°- Pancréas endocrine.

. Deuxième partie : CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS PANCREATIQUES. PROBLEMES POSES PAR LEUR DIAGNOSTIC.

I. Classification.

1°- Tumeurs épithéliales.

a. Pancréas exocrine - Adénomes ;
- Adénocarcinomes ;
- Carcinomes indifférenciés.

b. Pancréas endocrine - Adénome langerhansien ;
- Carcinome langerhansien.

2°- Tumeurs non épithéliales.

3°- Tumeurs non classées.

4°- Tumeurs métastatiques.

5°- Lésions ressemblant à des tumeurs.

- Hyperplasie nodulaire.
- Hyperplasie des canaux pancréatiques.
- Tissu pancréatique ectopique.
- Kystes.

II. Diagnostic.

1°- Généralités.

2°- Sur l'animal vivant.

a. Tumeurs du pancréas exocrine.
b. Tumeurs du pancréas endocrine.

3°- Examen post-mortem.

a. Techniques.
b. Résultats.

. Troisième partie : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES OBSERVATIONS DE TUMEURS PANCREATIQUES SPONTANEES ESPECE PAR ESPECE.

I. Hamster syrien (Mesocricetus auratus).

II. Hamster chinois (Cricetulus griseus).

III. Rat.

IV. Souris.

V. Carnivores domestiques.

VI. Primates.

VII. Autres animaux.

1°- Cobaye.

2°- Gerbille.

3°- Lapin.

. Quatrième partie : EPIDEMIOLOGIE SYNTHETIQUE.

I. Facteurs liés à l'animal.

1°- Espèce.

2°- Génétique.

3°- Age.

4°- Sexe.

5°- Equilibre hormonal.

. Cinquième partie : SITUATION EN MEDECINE HUMAINE.

I. Quelques aspects épidémiologiques.

II. Comparaison avec l'animal de laboratoire.

1°- Analogies.

2°- Différences.

. Conclusion.

. Bibliographie.

-:-:-:-:-

INTRODUCTION

L'appréciation de la toxicologie d'un médicament n'est pas la moindre des utilisations de l'animal de laboratoire. Il est en effet nécessaire de déterminer le degré de sécurité lors d'utilisations de nouvelles molécules chimiques à des fins thérapeutiques, c'est-à-dire d'en connaître les effets toxiques aigus et chroniques mais aussi leur éventuel pouvoir cancérogène.

Des protocoles très précis sont actuellement codifiés pour la détermination de ce risque cancérogène. L'interprétation des résultats constitue une étape délicate et décisive pour l'avenir du produit expérimenté. Cette interprétation, pour chaque organe considéré, exige la connaissance de la cancérologie spontanée de l'espèce utilisée. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à l'étude bibliographique des tumeurs spontanées du pancréas des animaux de laboratoire, utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Un rappel de l'embryologie, de l'anatomie et de l'histologie du pancréas constitue la première partie de notre travail. La deuxième s'intéresse à la classification histo-pathologique et aux problèmes posés par leur diagnostic. Nous effectuerons ensuite une revue bibliographique des observations de tumeurs pancréatiques spontanées espèce par espèce. Nous terminerons par une synthèse de l'épidémiologie de ces tumeurs et par quelques considérations sur la cancérologie du pancréas chez l'homme.

-:-:-:-

Première partie

RAPPELS : EMBRYOLOGIE, ANATOMIE, HISTOLOGIE

-:-:-

I. DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE

1°- Organogenèse.

L'embryogenèse du pancréas est indissociable de celle du foie, car ces deux organes se forment dans la même zone du tube intestinal de l'embryon [24] appelée anneau hépato-pancréatique. Cette ébauche primitive se développe à partir du premier mois dans l'espèce humaine. GROSSENBACHER [75] en décrit l'évolution : après la fermeture du corps, on observe sur le tube intestinal primitif la formation de deux petits bourgeons, situés en aval du septum transversum. Ce sont deux petites élevures, l'une ventrale, l'autre dorsale ; mais la masse ventrale se divise rapidement en trois : le bourgeon médian donnera naissance au foie, tandis que les deux latéraux se soudent et se réunissent au bourgeon dorsal pour former un anneau pancréatique enserrant l'intestin primitif (cf. figure n°1).

Dans tous les cas, on assiste donc au développement :

- d'un bourgeon ventral définitif, né de la réunion de deux bourgeons latéraux ;
- d'un bourgeon dorsal.

Il se forme alors deux conduits : l'un ventral : le canal de Wirsung, l'autre dorsal : le canal de Santorini.

L'évolution et la croissance ultérieure du tube digestif font que ces deux canaux apparaissent dorsaux chez l'adulte.

Fig. n° 1 : Développement embryologique du pancréas (d'après DA COSTA) [45]

1 : Ebauche dorsale ;
2 : Ebauche ventrale céphalique ;
3 : Ebauche ventrale caudale ;
4 : Ebauche hépatique ;
5 : Duodenum ;
6 : Canal cholédoque ;
7 : Canal de Santorini ;
8 : Canal de Wirsung.

Dans cette évolution, les principales différences entre les espèces animales sont des variations dans la position des orifices excréteurs sur le tube digestif et la régression d'un canal par rapport à l'autre [45] (cf. figure n°2). Dans l'espèce canine, on soupçonne même des variations liées à la race [4].

2°- Histogenèse.

Le tissu pancréatique se différencie progressivement en acini à partir d'un réseau de tubules finement anastomosés [21]. Il semble que ces acini n'évoluent pas ensuite en ilôts, mais que ces derniers se forment directement à partir des tubules embryonnaires et du système canalaire [13, 16, 155]. Même chez l'adulte, le pancréas est pourvu de cellules indifférenciées qui peuvent évoluer en ilôts de Langerhans ou en acini [219] ; ainsi, on constate, après ligature d'un morceau de pancréas, une dégénérescence rapide des acini, puis celle, un peu plus lente, des ilôts ; au bout d'un mois environ, la régénération de nombreux ilôts et acini se réalise à partir des canaux [21].

II. ANATOMIE

1°- Caractères généraux.

Dans ces rappels anatomiques, nous ne voulons aborder que les particularités du pancréas, dans chaque espèce, permettant d'identifier rapidement l'organe normal dans sa topographie, sa conformation, sa taille et son poids.

VILLON [230] fait l'étude des anomalies et malformations anatomiques de la glande chez les mammifères. BLOOM et FAWCETT [21] rappellent que, juste après le foie, c'est la glande la plus importante du tractus digestif. C'est un organe grossièrement lobulé dont la couleur, gris-rosé,

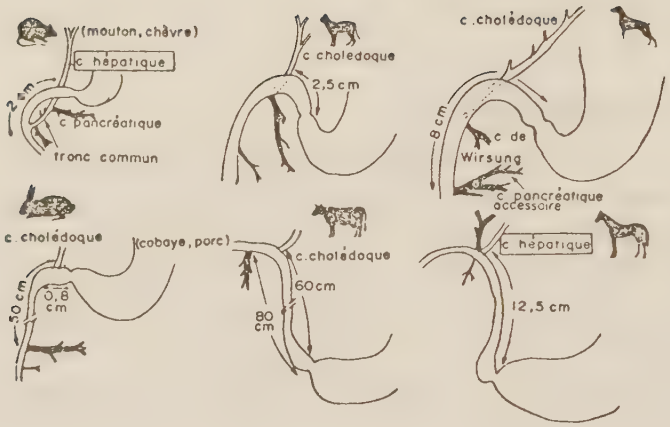


Fig. n°2 : Voies pancréatobiliaires chez quelques animaux (d'après RUCKEBUSCH) [186].

est caractéristique [81].

On divise généralement le pancréas en trois parties :

- la tête (partie droite, lobe duodénal) ;
- le corps ou lobe gastrique ;
- la queue (lobe splénique) se projetant du côté gauche.

La conformation du pancréas, ainsi que les rapports entre ses parties sont variables d'une espèce à l'autre ; on en trouve dans la littérature de nombreuses études : chez l'homme [21, 144], le chien [85, 150, 211], le cobaye [85, 136], le lapin [133] et le hamster [26, 92, 221].

TAKAHASHI et al. [221] signalent quelques différences de conformation entre le pancréas de hamster syrien (Mesocricetus auratus) et celui du hamster chinois (Cricetulus griseus). Ils établissent également les prinicpaux éléments de comparaison entre les pancréas de trois espèces importantes au laboratoire : le hamster doré, le rat et la souris (cf. tableau n°1).

2°- Caractères spécifiques.

Les principales caractéristiques anatomiques de la glande et de ses canaux excréteurs, espèce par espèce, sont les suivantes :

. PRIMATES - HOMME : c'est un organe en forme de grappe assez massive [50]. Le système canalaire est essentiellement représenté par le canal de Wirsung qui s'ouvre, soit séparément, soit avec le canal cholédoque, dans l'ampoule de Vater. Le canal de Santorini (ou canal accessoire) est pratiquement toujours présent et situé crânialement par rapport au précédent [21].

. COBAYE : la glande est allongée et en forme de fer à cheval [85]. Un seul canal rejoint le duodenum dans sa 3e portion

Tableau n° 1 :

Comparaison des caractères anatomiques du pancréas
chez le hamster, le rat et la souris

D'après TAKAHASHI et al. [221]

SEGMENT ANATOMIQUE	HAMSTER	RAT	SOURIS
Lobe splénique = queue			
Aspect	Bien développé et distinct.	Bien développé.	Bien développé.
Canal principal	Unique.	Unique.	Unique.
Canaux secondaires (queue)	Au moins 2.	Au moins 5.	Au moins 4.
Diamètre du canal principal	Identique à celui du lobe gastrique.	Le plus gros des canaux principaux.	Le plus gros des canaux principaux.
Ouverture des canaux	Dans le canal commun avec canal gastrique.	Directement dans le canal commun.	Dans le canal commun avec le canal du lobe gastrique et du lobe duodénal.
Lobe gastrique = corps			
Aspect	Bien développé et distinct.	Développé mais indistinct.	Développé mais indistinct.
Canal principal	Unique (occasionnellement 2)	Unique.	Unique.
Diamètre du canal principal	Identique à celui du lobe splénique.	Plus petit que celui du lobe splénique.	Le plus petit des canaux principaux des 3 parties.
Ouverture	Dans le canal commun avec la canal du lobe splénique.	Dans le canal du lobe splénique.	Dans le canal du lobe splénique.
Lobe duodénal = tête			
Aspect	Peu développé et petit.	Bien développé mais indist.	Bien développé. Indistinct.
Canal principal	Unique.	Unique.	Unique.
Diamètre du canal principal	Le plus petit des canaux principaux.	Plus petit que le canal du lobe splénique.	Plus petit que le canal du lobe splénique.
Ouverture	Directement dans la portion distale du canal commun.	Dans le canal commun.	Dans le canal commun ou le canal du lobe splénique.

[23, 50] (cf. figure n°3).

. LAPIN : c'est un organe de structure très lâche [85, 133]. Un seul canal débouche dans la 2e portion du duodenum.

. CARNIVORES : la forme générale est celle d'un V [4, 150, 211]. Le principal canal est celui de Santorini [150], mais on observe d'importantes variations, probablement liées à la race [4] (cf. figure n°4).

. SOURIS : la glande est relativement volumineuse et de structure diffuse [85].

. RAT : le pancréas est également diffus, de couleur très pâle. Le lobe gauche est aplati [83, 85].

. HAMSTER : le pancréas est aplati, avec un lobe duodenal plutôt diffus et une queue compacte [92]. Certaines techniques permettent de mettre en évidence le système canalaire chez cet animal [26, 221].

Nous avons rassemblé, dans le tableau n°2, quelques valeurs concernant la taille et le poids du pancréas chez les espèces les plus courantes au laboratoire. On constate, à ce sujet, un dimorphisme sexuel notable : le pancréas des femelles est relativement plus lourd que celui des mâles, dans toutes les espèces sauf chez la grenouille et le hérisson [81].

Il existe, également, des études allométriques concernant le pancréas du rat [81, 202]. Elles permettent de distinguer trois étapes successives dans la croissance de l'organe.

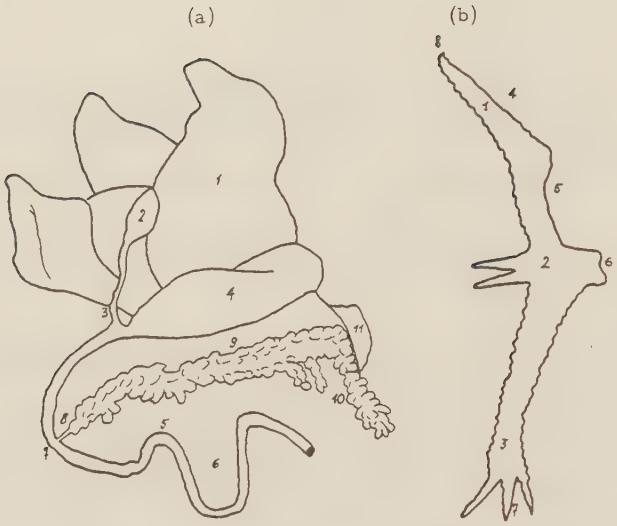


Fig. n°3 : Cobaye : Pancréas (d'après MORIN) [136]

(a) L'estomac a été relevé ventralement, le foie est vu de dessous.

1 : Foie.
2 : Vésicule biliaire.
3 : Canal cholédoque.
4 : Estomac.
5 : Duodénum.
6 : Péritoine.
7 : Canal pancréatique.
8 : Tête du pancréas.
9 : Corps du pancréas.
10 : Queue du pancréas avec ses trois digitations.
11 : Rate.

(b) Pancréas isolé.

1 : Tête.
2 : Corps.
3 : Queue.
4 : Attaches sur le pylore.
5 : Attaches sur l'estomac.
6 : Attaches sur la rate.
7 : Les trois digitations de la queue.
8 : Abouchement du canal pancréatique.

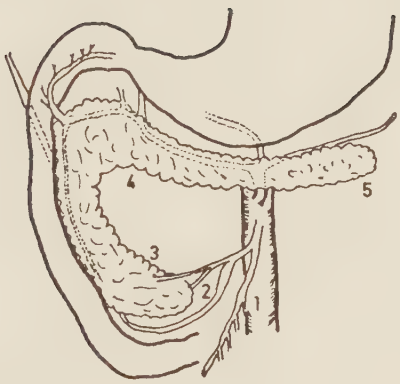


Fig. n°4 : Chien : Pancréas (d'après RUCKEBUSCH) [186].

1 : Aorte.
2 : Artère pancréatico-duodénale.
3 : Lobe duodénal.
4 : Lobe gastrique.
5 : Lobe splénique.

Tableau n° 2 :

Paramètres concernant le pancréas chez quelques espèces animales.

Espèce	Taille de l'individu (en	Poids du pancréas (en g)	% du poids corporel	Dimensions (adulte)	Références
HOMME	Adulte	65 - 100 70 - 80 60 - 125		L = 20 - 25 cm L = 12 - 20 cm L = 12 - 15 cm	1968 BLOMM & FAWCETT [21] 1931 OBERLING & GUERIN [144] 1959 FRANTZ [64]
PRIMATES Singe écureuil	Adulte M = 779 F = 662	M = 1,19 F = 1,27			1972 MIDDLETON & ROSAL [134]
COBAYE	Nouveau-né Adulte 200 - 250 g 500 900	1,10 2,50 0,80 1,90 2,50		L = 9 - 10 cm l = 1 cm Epais.= 2-3 mm	1965 MORIN [136] 1953 DUMAS [50] 1976 BREAZILLE & BROWN [23]
LAPIN	Adulte 2 000	< 3 0,60			1967 MICHELAT [133] 1965 DUMAS [50]
CHIEN	3 mois M = 4 859 F = 4 980 Beagle	M = 16,06 F = 20,05 M = 1,50 - 4,30 F = 1,80 - 3,20	0,25 - 0,35 0,16 - 0,23 0,23	Tête = 14 cm Queue = 10 cm	1918 HATAI [81] 1972 VAISSAIRE [228] 1972 PIERRARD [150] 1964 SMALL & al. [211]
CHAT	Adulte M = 2 833 F = 2 001	M = 5,90 F = 5,30			1918 HATAI [81]
SOURIS	M = 14,122 F = 15,866	M = 0,089 F = 0,136			1918 HATAI [81]
RAT	3 mois M = 200 F = 200 M = 205 F = 153	M = 0,940 F = 1,040 M = 0,673 F = 0,609			1918 HATAI [81] 1965 SESSO & al. [202] HEBEL & STROMBERG [83]
HAMSTER	Adulte "	0,245 0,460	0,40 - 0,50		1962 BROSSEAU [26] 1977 TAKAHASHI & al. [221]

III. HISTOLOGIE

Le pancréas est une glande à activité mixte, exocrine et endocrine. Mais, à la différence du foie notamment, ces deux fonctions sont supportées par deux structures histologiquement distinctes, à savoir respectivement : les cellules acineuses et les ilôts de Langerhans. La glande est entourée d'un fin réseau conjonctif qui ne forme pas de capsule fibreuse. Elle est finement lobulée et l'on peut voir, à l'œil nu, les plus gros de ses lobules [21].

1°- Pancréas exocrine.

Cette partie est constituée de lobules tubulo-acineux très bien individualisés ; les figures de mitose y sont rares [21, 155, 219]. On observe, sur le plan fonctionnel, deux types de cellules : celles qui synthétisent et sécrètent les enzymes (les cellules acineuses), celles qui sécrètent l'eau et les électrolytes (les cellules canalaires et centro-acineuses) [235].

Les cellules acineuses représentent 95 % des cellules du pancréas exocrine [235]. L'acinus, limité par une membrane basale supportée par quelques fibres de réticuline, est formé de cellules convergeant vers une lumière étroite [21, 155] dont la taille varie selon l'intensité de l'activité sécrétoire. Celle-ci se traduit par l'accumulation de grains de zymogène à l'apex des cellules acineuses, à polarité sécrétoire.

Le système canalaire de chaque lobule communique avec le petit canal étroit formé par les cellules centro-acineuses. Au microscope, celles-ci apparaissent pâles et renferment peu d'organites. Les canaux ainsi formés se réunissent au canal de Wirsung ou de Santorini.

S'ajoutant à ce système canalaire, on pense que le pancréas renferme un réseau de fins tubules anastomosés qui naissent des gros canaux et courent dans le conjonctif environnant. Ils sont en relation étroite avec les

ilôts, de petites glandes muqueuses et, occasionnellement, avec les acini [21, 92].

2°- Pancréas endocrine.

L'ilôt de Langerhans est l'unité histologique de cette partie du pancréas. Le nombre de ces ilôts, ainsi que leur répartition dans la glande, font l'objet de multiples commentaires. Le pancréas en contient de 200.000 à 1800 000 chez l'homme [21] et ils sont surtout représentés dans la portion splénique [21, 64], ainsi que chez le hamster [92] ; cependant, POUR [155] constate une répartition à peu près uniforme. Leur densité est variable : de 1 à 3/mm^3 [226]. HOFFMAN [85] remarque que leur nombre est deux à trois fois plus élevé chez le cobaye castré que chez son homologue entier. Chez le lapin, il ne constate pas de variation liée à la castration, mais le nombre des ilôts augmente chez la lapine et la souris lorsqu'elles sont gestantes. L'état de jeûne peut faire varier ce nombre [47]. JEWELL et CHARIPPER [92] ne remarquent pas de variation liée au sexe dans les conditions de laboratoire mais, en cas d'hibernation notamment chez le hamster, il pourrait y avoir des modifications du nombre des flots.

La cytologie des ilôts de Langerhans a fait l'objet de très nombreuses études, chez le hamster [92], le cobaye [33, 91, 106, 107], le rat [106, 107], la souris [139], le chien [107, 140], le chat [107, 112] et le lapin [13, 140].

L'identification des différents types cellulaires se fait, au microscope photonique par l'utilisation de colorations spécifiques et au microscope électronique par les caractères des organites et des granules de sécrétion. MUNGER et al. [140], comparant leurs travaux à ceux de CARAMIA et al. [33], concluent que l'on peut reconnaître 6 types cellulaires dans les ilôts de Langerhans chez diverses espèces animales :

- les cellules B : ce sont les plus facilement mises en évidence au microscope photonique : la coloration la plus spécifique est celle de GOMORI [71]. Réparties surtout au centre des ilôts [21, 139], elles sont plus nombreuses que les cellules A [21, 85] et leurs granules de sécrétion sont en général plus petits [106]. Ils sont de taille variable chez le chat [112] et renferment parfois des cristaux [21]. Chez le cobaye, on a mis en évidence à leur niveau une sécrétion de 5-hydroxytryptamine [91] ;

- les cellules A : leurs méthodes de coloration sont plus subtiles (PTAH positives). Elles sont situées à la périphérie des ilôts [21, 106], représentent 20 % du nombre des cellules insulaires [21] et sont en relation très étroite avec les capillaires sanguins [92]. Chez le cobaye, CARAMIA et al. [33] en ont identifié 3 sous-types selon la taille des granules. MUNGER [139] en fait une étude comparative avec les cellules B chez la souris ;

- les cellules C : elles ont été identifiées pour la première fois par BENSLEY [16] chez le cobaye. On a ensuite précisé qu'elles n'avaient pas de granulations et qu'elles étaient moins nombreuses que les cellules D [33]. MUNGER et al. [140] suggèrent de ne nommer ainsi que les cellules dépourvues de granules ;

- les cellules D : ce sont des cellules argyrophiles. LEGG [112] a étudié leur cycle sécrétoire, établissant qu'il ne s'agit pas de formes dégénérées de cellules A. Elles représenteraient 5 à 6 % des cellules insulaires [21, 33] ;

- les cellules E : elles sont spécifiques de l'oppossum [140] et contiennent de gros granules, ce qui les différencie des cellules A et D ;

- les cellules F : elles ne sont rencontrées que dans les ilôts du lobe duodénal du pancréas du chien [140]. Leurs granules n'ont pas

de caractéristiques tinctoriales. Elles seraient l'équivalent des cellules E de l'oppossum.

En résumé, on rencontre les cellules A et B chez toutes les espèces animales utilisées au laboratoire. Les cellules C n'ont été mises en évidence que chez le cobaye [33, 106] ; les cellules D existent chez plusieurs espèces [140]. Les cellules rencontrées normalement dans les ilôts du pancréas du lapin sont les types A, B et D [13, 140], mais,dans cette espèce, on a également décrit une cellule entérochromaffine de type II [146].

-:-:-:-:-:-:-

Deuxième partie

CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS PANCREATIQUES

PROBLEMES POSES PAR LEUR DIAGNOSTIC

-:-:-

I. CLASSIFICATION

Les tumeurs du pancréas sont classées, dans la littérature, selon la nature de leur tissu d'origine, exocrine ou endocrine, et leur caractère bénin ou malin [32, 64, 99, 148, 238]. Si le type histologique du tissu en cause est établi relativement fréquemment, il n'en est pas de même de la malignité. En outre, lors de tumeur d'organe endocrine, les symptômes observés ne correspondent pas toujours en gravité, aux lésions. La dissémination de la tumeur et l'existence de métastases sont les critères de malignité reconnus par la plupart des auteurs.

La classification que nous développerons est celle de KIRCHER et al. [99] parue, en 1976, dans le bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé.

1/ Tumeurs épithéliales :

- pancréas exocrine :
  - . adénomes ;
  - . adénocarcinomes ;
  - . carcinomes indifférenciés ;
- pancréas endocrine :
  - . adénomes ;
  - . carcinomes.

2/ Tumeurs non épithéliales.

3/ Tumeurs non classées.

4/ Tumeurs métastatiques.

5/ Lésions ressemblant à des tumeurs :

. hyperplasie nodulaire ;
. hyperplasie des canaux ;
. tissu pancréatique ectopique ;
. kystes.

1°- Tumeurs épithéliales.

a. Pancréas exocrine.

α Adénomes.

Ils peuvent apparaître multiples [165] ou solitaires [184] et peuvent être séparés selon leur dominante anatomo-pathologique en adénomes de type tubulaire ou de type acineux [142]. La capsule est généralement présente et l'adénome comprime le tissu normal environnant [69, 184], ce qui le différencie des nodules hyperplasiques [88, 176].

L'aspect tubulaire est associé, le plus souvent, à des plages cellulaires plus ou moins étendues, limitées par des cellules cuboïdes ou allongées [238], contenant parfois du mucus [142]. On peut voir, de temps à autre, des projections papillaires dans la lumière des canalicules [238].

L'aspect acineux est très rare et il faut le considérer plutôt comme la structure d'un nodule hyperplasique [99]. ROE et ROBERTS signalent une particularité du rat, chez lequel ces adénomes et nodules sont le plus souvent multiples. Ils ont l'architecture d'une tissu pancréatique normal, mais sans canaux ni ilôts. Les cellules ressemblent à des cellules pancréatiques normales et sont disposées en acinus ou en grappe. Leur cytoplasme est rouge et granuleux, mais ne prend pas autant le colorant que les grains de zymogène normaux, suivant la technique de MASSON et MALLORY [176]. Les noyaux

sont circulaires et vésiculeux, avec un nucléole volumineux [69, 184]. Les figures de mitose sont rares ou nombreuses selon les observations [69, 99, 184]. LOVE et al. [119] estiment leur nombre à 2,5 % des cellules tumorales dans un pancréas de rat. ROWLATT et ROE [184] ont montré l'existence occasionnelle de macrophages chargés de pigments ferreux au sein de la tumeur.

z Adénocarcinomes.

Ce sont des nodules sphériques, fermes, ressemblant à un tissu cicatriciel [120]. Ils sont rarement mis en évidence chez l'animal [238]. On reconnaît, du point de vue histo-pathologique,trois types différents [64, 99, 215] :

- l'aspect micro-canalaire ;
- l'aspect macro-canalaire ;
- l'aspect acineux.

L'encapsulation, ainsi que la différenciation cellulaire sont parfois incomplètes [142, 176].

La tumeur infiltre le tissu avoisinant, les lymphatiques et les vaisseaux sanguins ; lors de large débordement de la glande, l'origine pancréatique peut être difficile à établir [166, 176]. Les métastases apparaissent généralement avant les premiers signes cliniques [99] et se font dans le foie, les ganglions mésentériques, le duodénum et la graisse péri-pancréatique [124]. On observe, parfois, des hémorragies intra-tumorales [184]. Dans les néoplasmes peu différenciés, KIRCHER et al. [99] signalent une image histo-pathologique particulière,dite de "ciel étoilé", en raison de nombreux histiocytes apparaissant plus clairs sur le fond des cellules tumorales.

z Carcinome indifférencié.

Ce type de tumeur n'est rencontré que chez le chien [99]. La seule caractéristique des cellules est leur nature épithéliale. Elles sont groupées

en amas diffus ou non. Le cytoplasme est remarquablement pauvre en organites [1]. Les figures de mitose sont en nombre important. L'aspect de "ciel étoilé" est en général constant et, si la tumeur est de grande taille, on trouve des zones de nécrose [99].

b. Pancréas endocrine.

Les insulomes peuvent être solitaires ou multiples [22, 72, 131]. Ils apparaissent sous forme de nodules ronds ou ovales, plus fermes que le tissu sain [217]. Leur taille est variable [84, 116], mais la moyenne varie entre 1 et 2,5 cm dans le plus grand diamètre [238]. Bien que les carcinomes soient réputés plus gros que les adénomes [131], la malignité réside, pour la plupart des auteurs, dans l'existence de métastases [30, 64, 124, 183, 184]. Les adénomes sont séparés du parenchyme sain par une bande de tissu conjonctif [56, 217], ce qui ne semble pas être le cas des carcinomes [131].

α Adénome langerhansien.

La capsule, le plus souvent présente, peut être incomplète [32, 129] et l'on constate alors, une interpénétration du tissu tumoral et du tissu sain [238]. De grosses bandes de tissu fibreux [22, 129] donnent naissance à des septa fibro-vasculaires plus fins qui séparent les cellules néoplasiques en petits cordons ou lobules [32, 56, 69, 131]. Plusieurs auteurs reconnaissent trois aspects de base parmi les insulinomes :

1/ l'aspect d'ilôt géant ;
2/ " en ruban ou trabéculaire ;
3/ " en rosette [64, 99, 238].

Selon KIRCHER et al. [99], le deuxième est le plus fréquent. L'aspect en rosette est constitué de cellules cuboïdes, disposées radiairement autour de capillaires [22, 69, 72]. On le rencontre, également, chez le vieux hamster, dans une lésion non néoplasique telle que l'hyperplasie des ilôts [219].

Les cellules ont un cytoplasme clair et, souvent, ne prennent pas les

colorations spécifiques des cellules insulaires [22, 56, 72, 129]. Les figures de mitose sont rares [56]. De nombreux auteurs décrivent des macrophages chargés de pigments ferriques [22, 56, 84, 129, 176, 184]. ROWLATT et ROE [184] signalent, à ce sujet, la présence de très fins capillaires au sein de l'adénome. Cela expliquerait la fréquence des hémorragies intratumorales, et ces auteurs affirment qu'on peut, sinon diagnostiquer, du moins soupçonner ce type de tumeur avant de mettre la préparation au microscope, en regardant simplement la lame.

Pour ROE et ROBERTS [176], le seul critère permettant de trancher véritablement entre une hyperplasie nodulaire et un adénome langerhansien, est la taille ainsi que le nombre des îlots. Selon eux, un élément de moindre valeur mais plus pratique, est que, dans les adénomes même petits, les cellules tendent à se disposer en files le long de très fins capillaires sanguins.

z Carcinome langerhansien.

Sa morphologie est très semblable à celle de l'adénome [176], bien que selon MATTHEUWS et al. [131], il ait une taille plus importante. Toutefois, les cellules peuvent apparaître plus denses, pléomorphiques et de taille moins uniforme [32, 84, 142, 217]. L'encapsulation est inconstante [29,142]. On observe fréquemment des foyers de nécrose et les ilôts normaux du tissu environnant sont en plus grand nombre [29]. Un système de tubules est parfois rencontré : CAPEN et MARTIN [32], dans trois des neuf insulomes qu'ils étudient, montrent ainsi une transition directe entre l'épithélium canalaire et les cellules B néoplasiques. Cela est, d'ailleurs, en accord avec l'histogénèse des ilôts (cf. page 4) et POUR [155] confirme, lors d'une étude sur la carcinogénèse induite du pancréas, que les véritables précurseurs de la cancérisation sont les cellules canalaires.

Il y a envahissement par des éléments tumoraux du tissu environnant, des vaisseaux sanguins et lymphatiques [32, 84, 176, 217]. Les métastases

auront lieu dans les ganglions lymphatiques dont les cellules néoplasiques prennent, alors, le même aspect et le même arrangement que dans la tumeur d'origine [32, 69] et dans le foie [94,]217]. Dans ce dernier cas, elles peuvent comprimer le tissu hépatique normal [32].

2°- Tumeurs non épithéliales.

Elles sont excessivement rares et possèdent les mêmes caractères morphologiques que des tumeurs touchant des tissus tels que vaisseaux sanguins et lymphatiques, les nerfs, la graisse qui est, par ailleurs, souvent présente dans le pancréas [64, 99].

3°- Tumeurs non classées.

Ce sont les tumeurs qui ne peuvent être rangées dans aucun des groupes définis ci-dessus. Nous n'en avons pas relevé dans la bibliographie concernant les tumeurs pancréatiques des animaux de laboratoire.

4°- Tumeurs métastatiques.

Elles sont très rarement signalées chez les animaux [99]. Des lymphosarcomes et des tumeurs des canaux biliaires peuvent toucher le pancréas. Souvent, de telles néoplasies, très avancées, englobant la zone pancréatico-duodénale gardent une origine indéterminée [172].

5°- Lésions ressemblant à des tumeurs ("tumor-like lesions").

α Hyperplasie nodulaire.

Elle consiste en la production de nodules multiples, de tailles différentes, mais généralement inférieures à celle d'un lobule normal. Ils ne sont pas encapsulés. HOSODA et al. [88] en décrivent chez Praomys natalensis avec une fréquence de 43 % chez les femelles et de 17 % chez les mâles. C'est une lésion communément rencontrée dans le pancréas du vieux chien

[32, 215].

z Hyperplasie des canaux pancréatiques.

Elle est rare et consiste en une poussée papillaire de l'épithélium canalaire dans la lumière [219]. ROE et ROBERTS [176] en montrent une figure et l'interprètent comme un premier stade possible d'une tumeur d'origine canalaire.

z Tissu pancréatique ectopique.

On peut ainsi découvrir du parenchyme pancréatique ectopique au niveau du duodénum [64], de l'estomac, de la rate, de la vessie et du mésentère [99]. Cela est peu fréquent, mais a été rapporté chez plusieurs espèces domestiques et chez l'homme [230]. Ce tissu n'aurait pas de prédisposition particulière à la cancérisation [238]. JOHNSON [93] signale un cas chez le chien : "... un patient avec un tissu pancréatique tumoral qui était localisé au hile du mesoduodénum et qui ne fut donc pas trouvé à l'examen histologique du pancréas...".

z Kystes.

On rencontre parfois de petits kystes par rétention, limités par une couche de cellules squameuses et cuboïdes [69]. FRANTZ [64] en fait une étude détaillée chez l'homme. Cela a également été signalé chez le veau [99].

II. DIAGNOSTIC.

1°- Généralités.

Le plus important, pour étudier les tumeurs spontanées du pancréas, consiste en la précision du diagnostic ; plusieurs questions se posent : il faut déterminer le tissu d'origine : exocrine ou endocrine, savoir si la tumeur est maligne ou bénigne et, dans ce cas, s'il s'agit bien d'un adénome et non pas

d'un simple nodule hyperplasique. Si elle est maligne, on doit essayer de déterminer son degré de pléomorphisme cellulaire et son extension. Enfin on doit éliminer la possibilité d'une tumeur du canal cholédoque ayant touché ensuite le pancréas.

Les éléments de diagnostic sont, malheureusement, assez variables, notamment ceux de la malignité. Ainsi, Mc KENZIE et GARNER [124] définissent la néoplasie pancréatique comme un ensemble de changements cellulaires et/ou architecturaux envahissant et comprimant le tissu avoisinant. Pour eux, la taille n'est pas un critère si l'on peut mettre en évidence une compression, et ils mentionnent de nombreuses tumeurs microscopiques et uniques, trouvées par hasard dans une section. D'autres auteurs, en revanche, ne relèvent que les tumeurs macroscopiquement visibles [42]. Cela modifie considérablement le résultat final, d'autant plus que chez les petits animaux, l'incidence des tumeurs, lorsqu'elles ne sont visibles qu'au microscope, tend à être une fonction du nombre de sections effectuées dans chaque organe [87].

2°- Sur l'animal vivant.

Les principales données concernent les carnivores domestiques. Pour les autres animaux de laboratoire, les informations sont très peu nombreuses dans la littérature [56, 156, 191]. Chez ces derniers, en effet, le diagnostic est réalisé à l'autopsie, soit lors d'examen final de tout un lot, soit dans l'examen post-mortem de routine d'animaux mourant en cours d'expérimentation ou euthanasiés pour mauvais état général.

a. Tumeurs du pancréas exocrine.

Chez l'homme, le premier signe semble être une douleur abdominale [37]. Celle-ci peut avoir une localisation quelque peu variable suivant le siège de la tumeur [64, 128]. Ensuite, on décrit classiquement une perte de poids, de l'anxiété, occasionnellement de la constipation, de l'anorexie ou de

la diarrhée. La stéatorrhée est un signe tardif, ainsi que les nausées et les vomissements.

Si la tumeur touche la tête du pancréas, ce qui arrive dans 50 à 60 % des cas [27, 37], elle peut être détectée plus rapidement par l'apparition d'un ictère faisant suite à la compression des voies biliaires terminales [27, 37, 64, 128]. Le diagnostic est d'autant plus difficile que l'évolution est rapide : parfois inférieure à 3 mois chez l'homme [64].

Les complications sont des thrombophlébites par embolisation d'éléments tumoraux [25, 128], plus fréquentes lors d'atteinte du corps ou de la queue du pancréas [64]. Les métastases gagnent le poumon, les ganglions lymphatiques, la peau et le péritoine, provoquant alors une ascite.

Le diagnostic expérimental fait appel à plusieurs tests :

- mise en évidence de cellules exfoliées, dans un sondage duodénal. Mais, cela ne précise pas le siège de la tumeur et n'est positif que pour des stades avancés d'évolution ;

- tests d'insuffisance pancréatique ;

- radiographie : son emploi est assez limité [64]. La pancréatographie, utilisée par TAKAHASHI et POUR [220] sur le hamster, ne visualise pas certaines tumeurs à cause de leur petite taille ou de leur localisation particulière.

b. Tumeurs du pancréas endocrine.

Si l'insulinome est bénin et non sécrétant, il constitue souvent, une trouvaille d'autopsie. Cependant, il peut, par une taille importante, provoquer des symptômes. S'il est non sécrétant et malin, FRANTZ [64] le rapproche, du point de vue diagnostic, de l'atteinte du pancréas exocrine. S'il est sécrétant, ce qui est le cas le plus fréquemment, chez l'homme et l'animal [25, 99, 163], il provoque, généralement, un syndrome "hyperinsulinisme-

hypoglycémie". Ce syndrome, initialement, a été décrit sous le terme de triade de WHIPPLE [236] :

- crise juste avant le déjeuner, ou lors d'effort important physique ou mental, épuisant les réserves glucidiques ;
- glycémie inférieure à 50 mg/100 ml pendant la crise, ou après un jeûne de 12-24 heures ;
- retour à la normale après administration de glucose.

Ces trois éléments sont jugés insuffisants : SIDDONS et CARITHERS [206] précisent que de multiples atteintes peuvent répondre à ce schéma. Il existe, en effet, de nombreuses autres causes d'hypoglycémie : hypocorticisme, hypopituitarisme, surcharge hépatique, inanition, etc... [84, 129], sans oublier les tumeurs extra-pancréatiques qui peuvent, également, provoquer une hypoglycémie [64, 93, 206]. DUNCAN [51] ajoute deux éléments à la triade de Whipple sous la forme de tests métaboliques :

- la glycémie : . subnormale lors de jeûne ;
  . augmentée, après administration de glucose, mais jamais au-dessus de 120 mg/100 ml ;
- l'administration intra-veineuse de glucose montre une labilité importante de celui-ci.

On trouve plusieurs descriptions de crises hypoglycémiques faisant suite à un insulinome sécrétant chez l'homme et les carnivores domestiques [22, 32, 34, 84, 131, 217]. Le début est discret et il peut s'écouler plusieurs mois avant que l'on assiste à une crise se terminant par la perte de conscience totale. Cela consiste en une instabilité émotionnelle, de l'appréhension, une incapacité à se concentrer chez l'homme. Dans les cas les moins graves, il y aurait simplement des désordres du système nerveux sympathique : suées, nausées, augmentations de la tension artérielle [34].

Les crises surviennent plutôt avant les repas, ou lors d'exercices importants [32, 84, 131, 206]. L'appétit augmente et les malades prennent du poids [34, 64]. Des lésions cérébrales irréversibles peuvent succéder à

des périodes d'hypoglycémie prolongées [32, 93, 105], malgré une relative adaptation du cerveau [55].

De nombreux tests de laboratoire permettent d'identifier les insulinomes insulinosécrétants :

- valeur de la glycémie après 12-24 heures de jeûne [22, 32, 131];
- mesure de l'insuline immuno-réactive (IRI) [32, 93, 131, 206] ;
- test à la totalbumide [206] ;
- test de tolérance au glucagon [206] ;
- test de tolérance à la leucine [32].

Le test le plus pratique est la mesure de l'hypoglycémie après le jeûne [22]. Il est, en outre, moins dangereux que le test à la totalbumide, par exemple [131].

Parallèlement à ce syndrome d'hyperinsulinisme, il en existe d'autres rattachables à une tumeur sécrétante des ilots de Langerhans. WILLIS [238] les décrit sous les termes de :

- "Zonder-Ellison syndrom" ou Z.E.S. : il est la résultante d'une hypersécrétion de gastrine associée à de multiples ulcères gastro-intestinaux et à un insulinome non insulinosécrétant. JONES et al. [94] en décrivent un chez un boxer mâle de 6 ans ;
- diarrhée aqueuse ("watery diarrhea") ;
- adénomatose polyglandulaire englobant hypophyse, parathyroïdes et ilôts de Langerhans.

3°- Examen post-mortem.

Comme pour le foie, il est difficile de différencier une tumeur bénigne d'un simple nodule hyperplasique. Des éléments tels qu'une taille importante, un faible nombre de lésions, l'existence d'une capsule et l'absence

d'atrophie ou d'inflammation secondaire ailleurs dans le pancréas, sont autant d'éléments en faveur de l'adénome. Quelques animaux, comme les vieux chiens et chats, semblent développer des nodules hyperplasiques plus que les autres. C'est, de toutes façons, une lésion dont l'incidence augmente avec l'âge.

a. Techniques.

On peut utiliser différentes colorations pour classer les tumeurs pancréatiques :

- les grains de zymogène présents dans les adénomes exocrines sont mis en évidence grâce à la méthode trichrome de Masson et Mallory ;
- l'aldéhyde fuchsine de Gomori a été largement recommandée pour les cellules B, mais il faut la préparer extemporanément. Elle serait moins efficace pour certains animaux que pour d'autres [183].

Pour ROWLATT [183], ces colorations spécifiques confirment plus un diagnostic qu'elles ne l'établissent.

b. Résultats.

Bien qu'il soit vrai que tous les composants épithéliaux du pancréas dérivent du même bourgeon endodermique, et que les acini et ilôts puissent être formés après la naissance à partir des cellules canalaires, en réponse à des stimuli divers, on peut reconnaître des tumeurs typiques issues distinctement de chaque élément [183]. Il y aura, bien sûr, des cas équivoques, mais ils sont rares.

Les adénomes langerhansiens peuvent être distingués des tumeurs exocrines, par leur architecture et leurs caractéristiques tinctoriales : des cellules peu colorées, disposées en réseaux sinusoïdes, la dégénérescence hydropique de leur cytoplasme, de petites hémorragies intra-tumorales avec, pour conséquence, le dépôt de pigments ferriques dans le stroma, sont caractéristiques des tumeurs du pancréas endocrine [183]. Celles-ci gardent

cependant beaucoup des aspects de l'ilôt normal, d'où la difficulté, souvent rencontrée, pour séparer adénomes et hyperplasies des ilôts.

Cette hyperplasie du tissu insulaire peut, en outre, accompagner un adénocarcinome du pancréas exocrine : cela peut expliquer pourquoi le diabète sucré est un syndrome inhabituel dans les cas de destruction importante de l'organe [183].

-:-:-:-:-

Troisième partie

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES OBSERVATIONS DE TUMEURS PANCREATIQUES SPONTANEES ESPECE PAR ESPECE

COMMENTAIRES

-:-:-

I. HAMSTER SYRIEN (Mesocricetus auratus).

1°- Généralités.

Le hamster syrien est fréquemment utilisé, dans la recherche biomédicale. Il est sujet à une grande variété de tumeurs spontanées [10, 48, 61, 62, 98, 156, 159, 175, 183], dont plusieurs ont fait l'objet d'études particulières, par transplantation, pour déterminer les processus oncogènes et leur mode d'action [56, 61, 208]. D'autres auteurs ont étudié les influences endocriniennes sur la cancérisation et il fut établi que l'état hormonal du hamster jouait un rôle très important dans le passage du tissu sain en tissu néoplasique [61, 205].

Les données concernant cet animal sont variables, dans la littérature : KESTERSON et CARLTON [98], dans une étude rétrospective, signalent qu'après l'observation d'incidences relativement élevées [9], différents auteurs ont pu établir que le hamster syrien était comparable aux autres espèces de laboratoire. Ils le préconisaient même pour la recherche sur le cancer. ROWLATT [183] trouve, dans sa revue bibliographique, de 11,3 % à 81,9 % de tumeurs spontanées. ROBINSON [175] signale une étude où l'incidence avoisine les 100 %, pour des animaux morts naturellement. Il précise que la

plus grande part revient aux tumeurs endocrines, avec surtout les corticosurrénales et la thyroïde.

En ce qui concerne le pancréas, l'intérêt actuel du hamster syrien vient de ce qu'il est très réceptif à certains carcinogènes, tels que les dérivés nitrés, en développant spécifiquement et avec un temps de latence très court des tumeurs pancréatiques tout à fait comparables à celles que les médecins trouvent chez l'homme [3, 157, 158, 160].

C'est dans cette perspective de recherche, que TAKAHASHI et al. [219] décrivent les altérations spontanées non cancéreuses du pancréas, chez le hamster. Ils étudient leur répartition suivant l'âge et le sexe des animaux. Les lésions relevées sont les suivantes :

- acinus : - vacuoles cytoplasmiques ;
  - altérations éosinophiles ;
  - atrophie des acinus ;
  - dilatation de la lumière des acinus ;

- canaux : - hyperplasie ;
  - métaplasie ;
  - métaplasie à cellules éosinophiles ;
  - prolifération des canalicules (la plus fréquente);
  - dilatation des canaux ;

- ilôts : - variation de leur taille ;
  - aspect en "rosette" ;
  - prolifération de ductules à leur périphérie ;

- interstitium : - adipose ;
  - fibrose.

L'incidence des tumeurs spontanées varie avec de nombreux paramètres tels que les méthodes de croisement, d'alimentation, d'élevage, l'examen des organes et le calcul statistique [156, 159].

Pour le facteur génétique, l'étude comparative de POUR et al. [156,

159], concerne deux colonies de hamsters syriens : "Hannover colony" (H.C.) et "Eppley colony" (E.C.). Les résultats intéressant le pancréas sont dans le tableau n°3.

Tableau n°3 : Tumeurs spontanées du pancréas, dans deux colonies de hamsters syriens.
D'après POUR et al. [159]

	E. C.				H. C.			
	Mâles (111)[a]		Femelles (102)		Mâles (42)		Femelles (65)	
	Bénin	Malin	Bénin	Malin	Bénin	Malin	Bénin	Malin
Pancréas exocrine	1 (0, 9)[b]	-	1 (1, 0)	-	-	-	1 (1, 5)	-
Pancréas endocrine	4 (3, 6)	-	2 (2, 0)	1 (0, 6)	6 (14,3)	-	2 (3, 1)	-

a : nombre d'animaux dans le groupe ;
b : pourcentage dans le groupe.

Ainsi, l'incidence est plus faible dans la colonie "E. C." où les tumeurs touchent plus de mâles que de femelles.

2°- Influence de l'équilibre endocrinien.

Deux auteurs ont particulièrement étudié ce paramètre chez le hamster syrien : FORTNER et SICHUK et al. observent des variations dans la fréquence des tumeurs spontanées, lors de la castration [61] et de l'hypophysectomie [205].

a. Rôle de la castration.

FORTNER a mis en évidence une diminution du nombre des tumeurs chez les animaux castrés (mâles ou femelles). Dans cette étude, les cancers spontanés, en général, touchent 81, 9 % des 94 mâles et 60, 9 % des 87 femel-

les, contre 54, 5 % et 43, 5 % respectivement pour les mâles et femelles castrés (cf. tableau n°4).

Tableau n°4 :

Distribution des tumeurs spontanées du pancréas chez le hamster syrien. Influence de la castration.

D'après FORTNER [61]

	Contrôles		Castrés	
	Mâles (94)[a]	Femelles (87)	Mâles (22)	Femelles (23)
Toutes tumeurs spontanées :	81, 9[b]	60, 9	54, 5	43, 5
. bénignes	67, 0	61, 9	86, 2	57, 1
. malignes	32, 9	38, 0	13, 8	42, 8
Pancréas :				
. adénomes (canaux)	-	-	1, 0[c]	-
. polypes adénomateux (canaux)	1, 0	-	-	-
. adénocarcinomes (canaux ou acinus)	1, 0	-	-	-
. cystadénomes	2, 0	1, 0	-	1, 0
. ilôts : adénomes	3, 0	1, 0	-	-
. adénocarcinomes	2, 0	-	-	-

a : nombre d'animaux dans le lot ;
b : % du nombre d'animaux ;
c : nombre de cas.

Il apparaît que la castration, pratiquée sur le jeune hamster, a pour effet de diminuer, de façon statistiquement significative, la fréquence des tumeurs spontanées et particulièrement celles touchant le tractus digestif et ses

glandes annexes : de 41 % (pour les femelles) et 47 % (pour les mâles), le pourcentage de telles tumeurs descend à 0,19 % pour les animaux castrés, mâles et femelles.

b. Rôle de l'hypophysectomie.

Rappelant les rapports précédents sur le rôle de l'hypophyse, SICHUK et al. [205] notent que l'on a pu, grâce à l'hypophysectomie, soit supprimer, soit ralentir, soit également ne pas modifier le processus de carcinogénèse induite chimiquement chez le rat et la souris. Les auteurs décrivent les critères permettant d'évaluer l'efficacité de l'hypophysectomie, les variations consécutives de taille et de poids de divers organes -thyroïde, surrénales, rate, rein, foie- La répartition des tumeurs spontanées est, ensuite, étudiée sur trois lots d'animaux (cf. tableau n°5) : les témoins normaux et hypogonadiques et les individus hypophysectomisés. L'hypogonadisme rencontré chez le hamster n'étant pas, alors, en relation avec la période où l'autopsie fut pratiquée, il est jugé par les auteurs comme un caractère héréditaire.

Tableau n° 5 :

Répartition des tumeurs pancréatiques dans trois lots de hamsters : témoins normaux, témoins hypogonadiques et animaux hypophysectomisés. D'après SICHUK et al. [205]

	Expérimentation		Témoins		
	Hypophysectomisés	Incomplètement hypophysectom.	Total	Normaux	Hypogonadiques
Pancréas exocrine (cystadénome)	1,00	0,00	2,00	1,00	1,00
Pancréas endocrine (adénome)	0,00	0,00	2,00	0,00	2,00
Toutes tumeurs	21,00	12,00	81,00	46,00	35,00
Nombre de tumeurs par animal	0,23	0,60	0,75	0,58	1,21

Ce travail souligne la complète absence de tumeurs d'organes endocrines chez les animaux hypophysectomisés. Cela peut être mis en relation avec la diminution de taille et de poids de ces organes après l'opération. C'est ce phénomène qui contribue le plus à la forte diminution des tumeurs en fréquence parmi les animaux traités : 17 % des hamsters opérés avaient une ou plusieurs tumeurs, contre 53 % des témoins. De même, l'âge moyen d'apparition des cancers est plus élevé chez les hypophysectomisés : 509 jours $\pm$ 39 au lieu de 483 jours $\pm$ 28. Pour SICHUK et al., ces résultats sont à rapprocher du fait que l'intégrité de plusieurs tissus dépend des hormones hypophysaires qui pourraient avoir un rôle dans les processus pré-néoplasiques.

II. HAMSTER CHINOIS (Cricetulus griseus)

Cet animal est moins utilisé, au laboratoire, que le hamster syrien. On l'a introduit pour son nombre relativement faible de chromosomes (2n = 22), mais son intérêt a fortement diminué quand plusieurs auteurs ont montré des fréquences anormalement élevées de diabète sucré dans des lignées consanguines [153, 232].

Des lésions spontanées du pancréas sont décrites par BENJAMIN et BROOKS [15] qui signalent 4 cas d'atrophie chronique pancréatique sur des femelles.

POEL et YERGANIAN [153] rapportent deux cas de tumeurs pancréatiques, sur deux femelles issues d'un lot prédisposé au diabète. Ils rappellent la corrélation établie entre les sujets diabétiques et les porteurs de carcinomes chez l'homme, mais ici, ils ne précisent pas si les deux animaux étaient eux-mêmes diabétiques.

ableau n° 6 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez le hamster.
D'après ROWLATT [183] (modifié)

ADENOMES EXOCRINES				
POEL & YERGANIAN [153]	1961	Hamster chinois	F	Adénome.
ORTNER [61]	1961	Hamster syrien	M castré	Adénome d'origine canalaire.
			M	2 cystadénomes.
			F	Cystadénome.
			F castrée	Cystadénome.
ICHUK & al. [205]	1966	Hamster syrien		3 cystadénomes (animaux hypophysectomisés et témoins).
POUR & al. [156, 159]	1976	Hamster syrien	M	Adénome.
			F	Adénome.
			F	Adénome.
ADENOCARCINOMES EXOCRINES				
SHBEL [9]	1945	Hamster syrien	1 cas	Etude de 13 tumeurs trouvées sur 1000 animaux.
ORTNER [60]	1957	Hamster syrien	F 3 ans	1 cas sur 46 tumeurs trouvées sur 301 animaux.
POEL & YERGANIAN [153]	1961	Hamster chinois	F	Cystadénocarcinome.
ORTNER [61]	1961	Hamster syrien	M	
IRKMAN [100]	1962	Hamster syrien		
CHESTERMAN & POMERANCE [35]	1965	Hamster syrien	M 14 mois	Carcinome peu différencié (métastases à la rate).
			M 29 mois	Adénocarcinome (métastases au mésentère).
			F 15 mois	Carcinome peu différencié.
			F 16 mois	Grosse masse intra-abdominale.
UNHAM & al. [52]	1975	Hamster syrien	22 mois	Carcinofde pancréatique.

Tableau n° 6 (suite) :

ADENOMES LANGERHANSIENS				
FORTNER [61]	1961	Hamster syrien	M 3 cas	Adénomes sur 4 anima non traités.
			F 1 cas	"
			M 2 cas	Insulinomes sur 2 animaux non traités. Pas métastases.
KIRKMAN [100]	1962	Hamster syrien	3 cas	Etude sur 7 200 animau Pas de métastases.
CHESTERMAN & POMERANCE [35]	1965	Hamster syrien	F 17 mois	Adénome sur 1 animal non traité.
SICHUK & al. [205]	1966	Hamster syrien		Adénome sur 1 témoin
POUR & al. [156, 159]	1976	Hamster syrien	M 10 cas	Animaux non traités.
			F 4 cas	
CARCINOMES LANGERHANSIENS				
CHESTERMAN & POMERANCE [35]	1965	Hamster syrien	M 23, 5 mois	Carcinome avec métas tases au foie. Origine insulaire controversée
			M 22 mois	Adénocarcinome.
POUR & al. [156, 159]	1976	Hamster syrien	F	1 cas sur 152 animaux

III. RAT

Il existe de nombreuses observations de tumeurs spontanées chez le rat [19, 30, 68, 77, 87, 124, 125, 169, 172, 183, 191, 195, 214, 233] dont certaines concernent uniquement le pancréas [56, 69, 118, 176, 178, 179, 184, 234].

ANDREW [7] décrit les altérations naturelles non néoplasiques de l'organe du vieux rat ; il en étudie les trois aspects principaux :

- augmentation du nombre des cellules épithéliales ;
- prolifération de l'épithélium des canaux, qui semblent alors envahir l'acinus ;
- à un stade plus avancé, phénomènes dégénératifs.

Chez cet animal, il semble que les tumeurs du pancréas exocrine soient très rares. Certains signalent des carcinomes exocrines [124, 184, 215]. BILLUPS [19] rappelle que l'atteinte la plus fréquente du pancréas exocrine est l'hyperplasie nodulaire.

Nous étudierons successivement les principaux facteurs susceptibles de faire varier l'incidence des tumeurs dans cette espèce : génétique, sexe, âge et alimentation.

1°- Génétique.

La consanguinité, très poussée chez le rat et la souris, aboutit à des résultats très différents suivant les lignées [19] : celles-ci ne sont pas également sensibles aux processus néoplasiques et, dans une même lignée, on observe parfois des différences entre deux familles [86, 124, 169, 172, 195]. En 1973, Mc KENZIE et al. [124] identifient 42 adénomes langerhansiens parmi 2 082 rats : ils en trouvent davantage et de façon statistiquement significative, chez les femelles de la lignée "Oregon" que chez celles d'autres

lignées, notamment "Sprague-Dawley" (cf. tableaux n° 7 et 8).

L'importance de la génétique est confirmée par plusieurs rapports : ROWLATT et ROE [184] trouvent 0, 88 % chez les rats mâles de la lignée "Chester beatty" et 0, 79 sur les femelles. LOVE et al. [119] rapportent, au terme d'une étude ayant porté sur 9 000 rats de la lignée MRC-Wistar, une incidence de 0, 6 %. Cependant, ces valeurs sont encore très inférieures à celles signalées par BUREK et HOLLANDER [30] : dans un lot de 310 rats de la lignée BN/Bi, ils observent des adénomes langerhansiens spontanés sur 15 % des mâles et 11 % des femelles, à un âge moyen de 33 mois. Pour les mâles, il s'agit de la deuxième tumeur, en importance, après les carcinomes de la vessie. Chez les femelles, elle est à la cinquième place. Les animaux, dans cette étude étaient élevés sous conditions SPF (specific pathogen free).

2°- Sexe.

Il n'existe pas vraiment de prédisposition liée au sexe, pour les tumeurs pancréatiques chez le rat. Cependant, PREJEAN et al. et SACKSTEDER observent deux fois plus de tumeurs spontanées chez les femelles [161, 189]. BUREK et HOLLANDER trouvent moins d'insulinomes, mais plus de métastases chez les femelles de rats BN/Bi (cf. figures n° 5 et 6) [30].

3°- Age.

Chez le rat, comme chez toutes les espèces animales, le risque tumoral augmente avec l'âge. SQUIRE et al. [215] observent les tumeurs essentiellement sur les individus de plus de 1 an. BUREK et HOLLANDER [30] précisent que le risque est maximum après 30 mois, après avoir augmenté fortement vers 24 mois. D'où le danger qui consisterait, dans les études de carcinogénèse à court terme, à sous-estimer une incidence de tumeurs qui, bien que potentiellement existantes, ne se seraient révèlées qu'après cet âge critique.

Tableau n° 7 :

Distribution des tumeurs pancréatiques dans 6 lignées de rats
D'après Mc KENZIE et al. [124]

Tumeurs du pancréas	Sprague-Dawley	Holtzman-SD	Charles River-SD	Diablo-SD	Osborne-Mendel	Oregon	Total
Adénomes insulaires	5	11	15	2	3	6	42
Adénomes acineux	1	1	-	1	1	3	7
Adénocarcinomes acineux	-	-	-	1	-	1	2

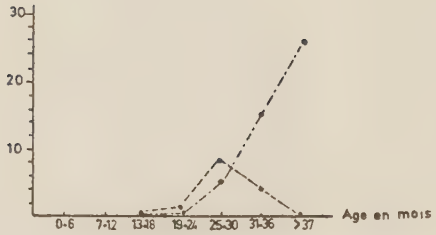
Tableau n° 8 :

Comparaison de l'incidence des adénomes langerhansiens dans 6 lignées de rats
D'après Mc KENZIE et al. [124]

Lignée	Nombre d'ilôts examinés	Nombre d'ilôts avec tumeurs	Incidence %	Probabilité de différence significative					
				Oregon		Diablo-SD	Osborne-Mendel	Sprague-Dawley	Charles River-SD
				Femelle	Total				
Holtzman	250	11	4,4	0,2	0,5	NS	NS	NS	NS
Ch. River	510	15	2,9	0,4	1,8	NS	NS	NS	-
Sp. Dawley	188	5	2,7	NS	NS	NS	NS	-	-
Os. Mendel	124	3	2,4	NS	NS	NS	-	-	-
Diablo-SD	202	2	1,0	NS	NS	-	-	-	-
Oregon	657	6	0,9	-	-	-	-	-	-

NS = non significatif.

Fig. n°5.



-·-·-: femelles.
----: mâles.

Fig. n°6.

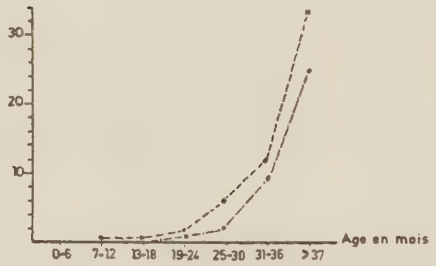


Fig. n°5 : Incidence (en %) des tumeurs avec métastases à distance, en fonction de l'âge, chez 74 mâles et 236 femelles d'une lignée de rats BN/Bi.

Fig. n°6 : Incidence (en %) des insulinomes chez 74 mâles et 236 femelles d'une lignée de rats BN/Bi.

(D'après BUREK et HOLLANDER) [30].

4°- Alimentation.

Le risque d'apparition de tumeurs spontanées est étroitement lié à la composition de la ration alimentaire. L'étude en a été faite chez le rat et la souris [180, 237].

ROSS et BRAS [180] répartissent 650 rats en 3 lots, désignés par les signes AL, R et RAL :

- AL : nourriture ad libitum (250 rats) ;
- R : régime restreint (250 rats) ;
- RAL : restriction entre le 20e et le 70e jour de la vie, puis régime ad libitum (150 rats).

Ils trouvent 156 rats porteurs de 199 tumeurs, en tout, en laissant les animaux mourir de mort naturelle. Elles se répartissent ainsi :

- lot AL : 72 animaux porteurs ;
- lot RAL : 36 animaux porteurs ;
- lot R : 48 animaux porteurs.

Dans le lot R, on a deux fois moins de tumeurs multiples que dans les lots AL et RAL. Les néoplasies sont les plus nombreuses dans le lot AL avec une malignité plus fréquente et à un âge plus précoce (cf. figure n° 7).

On observe, dans le lot R, une très forte diminution du nombre d'adénomes spontanés (cf. figure n° 8).

Pour les tumeurs d'organes endocrines, il existe également des différences très sensibles entre les trois lots (cf. figure n° 9 et tableaux n° 9 et 10).

Pour les insulinomes en particulier, il apparaît que la diminution de l'incidence est surtout due à la restriction alimentaire continue après 70 jours, plutôt qu'à une diète passagère, entre 20 et 70 jours (cf. tableau n° 10). ROSS et BRAS ont également déterminé que l'incidence des tumeurs était liée au

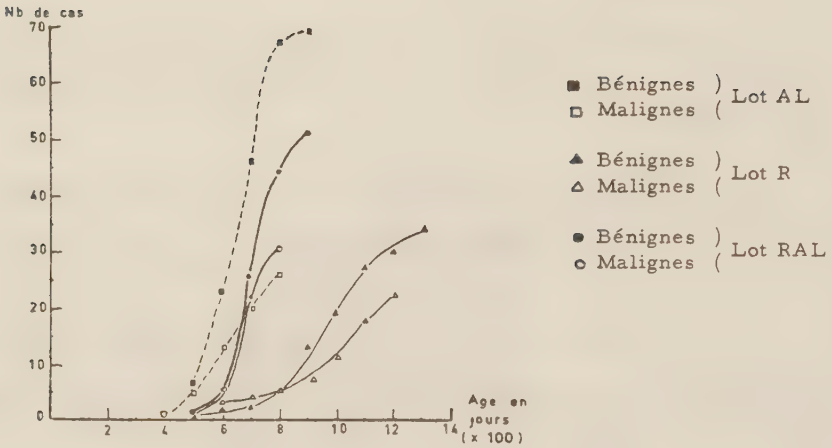


Fig. n°7 : Tumeurs malignes et bénignes : nombre de cas cumulés dans 3 régimes alimentaires différents.

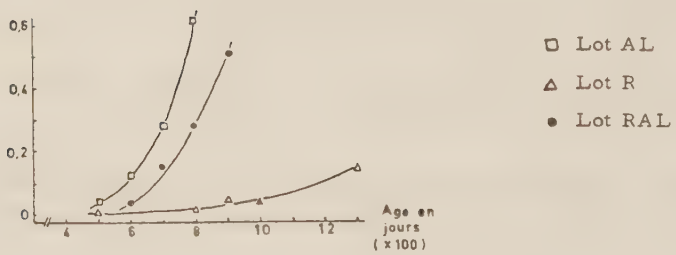


Fig. n°8 : Influence du régime alimentaire sur la fréquence relative des adénomes spontanés chez le rat.

(D'après ROSS et BRAS) [180].

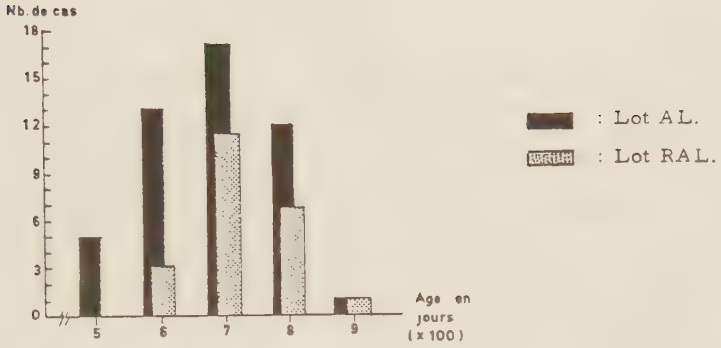


Fig. n°9 : Effets à long terme de la diète précoce sur l'incidence des tumeurs d'organes endocrines (nombre de cas ajustés au même nombre de rats dans les 3 lots). (D'après ROSS et BRAS) [180].

poids corporel de l'adulte (cf. tableau n° 11). Il apparaît, ainsi, que les adénomes et les tumeurs épithéliales d'organes endocrines sont davantage en relation avec le poids corporel qu'avec le régime alimentaire. Cependant, les individus lourds du lot RAL ont un risque supérieur à celui des rats de même poids du lot AL, car ces derniers sont plus jeunes pour un poids identique et le facteur âge devient, alors, prépondérant.

Finalement, de même que WHITE [237], dans une revue bibliographique sur ce sujet faite chez le rat et la souris, ROSS et BRAS établissent que la restriction alimentaire a pour effet :

- d'augmenter le délai d'apparition des tumeurs ;
- de diminuer leur fréquence ;
- d'en faire varier la distribution suivant les organes.

Ainsi, en cancérologie, le chercheur devra tenir compte de la ration alimentaire des animaux d'expérience. Il faut apprécier, par exemple, si un agent anti-cancéreux agit par lui-même ou simplement en induisant une baisse de la consommation [207].

Tableau n° 9 :

Effets à long terme de la restriction alimentaire, sur le risque d'apparition de quelques tumeurs.
D'après ROSS et BRASS [180]

Tumeurs	Régime alimentaire		
	AL	R	RAL
. Bénignes	100	6,0 [a]	50,9
. Malignes	100	6,5	84,1
Tissus d'origine :			
. épithéliale	100	6,0	52,4
. lymphoréticulaire ou hémato-poïétique	100	3,4	86,1
. tissu mou	100	15,3	84,7
. tissu conjonctif	100	18,3	19,6
Site ou type :			
. organes endocrines			
- tous	100	4,1	46,8
- hypophyse	100	0,9	28,3
- pancréas	100	1,3	56,2
. papillomes de la vessie	100	3,2	52,6
. réticulosarcomes			
- tous	100	3,0	83,5
- primaires du poumon	100	1,0	76,1
Toutes tumeurs	100	10,0	62,8

AL : lot d'animaux nourris ad libitum ;
R : lot d'animaux soumis à un régime restreint ;
RAL : lot d'animaux soumis à un régime restreint de 20 à 70 jours, puis nourris ad libitum ;
[a] : les valeurs du coefficient < 100 indiquent la réduction du risque par rapport à la population standard.

Tableau n° 10 :

Evaluation de l'incidence, en fonction de l'âge, des tumeurs d'organes endocrines pour différents régimes alimentaires

D'après ROSS et BRAS [180]

Age (jours)	Tous organes endocrines			Hypophyse			Pancréas		
	AL	R	RAL	AL	R	RAL	AL	R	RAL
21 - 499	-	-	-	-	-	-	-	-	-
500 - 599	0,035	0,005	-	0,028	-	-	0,007	-	-
600 - 699	-	-	0,028	0,072	-	0,028	0,045	-	-
700 - 799	-	-	0,177	0,154	-	0,059	0,077	-	0,078
800 - 899	-	0,006	0,318	0,191	-	0,045	0,238	0,006	0,136
900 - 999	-	0,035	0,500	-	0,009	-	-	0,009	0,250
1000 - 1099	-	0,035	-	-	0,024	-	-	-	-
1100 - 1199	-	0,098	-	-	-	-	-	0,033	-
1200 - 1299	-	0,032	-	-	-	-	-	-	-
1300 - 1399	-	0,182	-	-	-	-	-	-	-
1400 - 1499	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1500 - 1599	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Incidence totale	51,000	18,000	20,000	26,000	3,000	6,000	16,000	4,000	8,000
Incidence ajustée [a]	-	-	33,900	-	-	10,000	-	-	13,600

AL = lot nourri ad libitum.
R = lot soumis à un régime restreint.
RAL = lot soumis à un régime restreint de 20 à 70 jours puis nourris ad libitum.

[a] = résultats du lot RAL extrapolés à un nombre d'animaux équivalent à celui des lots R et AL.

Tableau n° 11 :

Relation entre le poids corporel des rats adultes et l'incidence des tumeurs.
Influence du régime.

D'après ROSS et BRASS [180]

	AL				R				RAL			
	Légers n = 123		Lourds n = 119		Légers n = 73		Lourds n = 154		Légers n = 72		Lourds n = 58	
	Nb.	%	Nb.	%	Nb.	%	Nb.	%	Nb.	%	Nb.	%
Rats portant des tumeurs	28	22,8	44	37,0	9	12,3	39	25,3	14	19,4	222	37,9
Tumeurs bénignes	23	18,7	44	37,0	9	12,3	25	16,2	11	15,3	19	32,8
Tumeurs malignes	11	8,9	15	12,6	2	2,7	20	13,0	8	11,1	10	17,2
Tumeurs épithéliales	23	18,7	41	34,5	4	5,5	25	16,2	11	15,3	18	31,0
Adénomes	20	16,3	32	26,9	3	4,1	12	7,8	7	9,7	11	19,0
Tumeurs lymphoréticulaires et hématopoïétiques	8	6,5	11	9,2	1	1,4	10	6,5	6	8,3	7	12,1
Tumeurs des tissus mous	2	1,6	6	5,0	3	4,1	8	5,2	2	2,8	3	5,2
Tumeurs d'organes endocrines	19	15,4	30	25,2	4	5,5	14	9,1	6	8,3	14	24,1
Hypophyse	12	9,8	14	11,8	0	0,0	3	1,9	3	4,2	3	5,2
Pancréas	6	4,9	9	7,6	0	0,0	4	2,6	0	0,0	8	13,8
Papillomes de la vessie	2	1,6	7	5,9	1	1,4	8	5,2	1	1,4	4	6,9
Réticulosarcomes	7	5,7	9	7,6	1	1,4	7	4,5	5	6,9	6	10,3

Les sous-groupes regroupent les rats atteignant une poids < ou > à la moyenne du poids de ce groupe (AL, R ou RAL):

AL : Légers (428 à 758 g ; moy. = 651 g) --- Lourds (759 à 1 285 g ; moy. = 873 g)
R : Légers (163 à 203 g ; moy. = 192 g) --- Lourds (204 à 243 g ; moy. = 218 g)
RAL: Légers (352 à 677 g ; moy. = 572 g) --- Lourds (678 à 1 000 g ; moy. = 771 g)

n = nombre de rats dans chaque groupe (les rats morts avant 300 jours sont exclus).

Tableau n° 12 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez le rat

ADENOMES EXOCRINES				
KOLETSKY & GUSTAFSON [101]	1955	Rat Wistar	M 2 cas	1 sur 123 rats irradiés 1 sur 36 rats témoins.
ROWLATT & ROE [184]	1967	Rat Chester beatty	M 4 cas 16-25 mois	0,39 % (sur 1026 animaux adénomes multiples ou solitaires).
			F 23 mois	0,44 % (sur 226 tumeurs). Adénomes multiples.
Mc KENZIE & al. [124]	1973	Sprague Dawley		1 adénome (258 animaux).
		Holtzman -SD		1 adénome (268 animaux).
		Diablo-SD		1 adénome (217 animaux).
		Osborne Mendel		1 adénome (131 animaux).
		Orégon		1 adénome (673 animaux).
LOVE et al. [119]	1977	MRC Wistar		Adénomes acineux sur 0,6 % des animaux.

Tableau n° 12 (suite)

ADENOCARCINOMES EXOCRINES				
LOEB [115]	1902	Rat blanc (lignée non précisée)	F	Carcinome.
SCOTT & al. [200]	1949	Rat Cirrus dunning		Carcinome peu différenc
WALPOLE & al. [231]	1954	Rat Wistar	M 1 an	Carcinome sur 1 des 91 animaux témoins (aucun) sur les 446 animaux d'expérience).
GRIEM [73]	1957	Rat	F 18 mois	Carcinome. Métastases ganglions, péritoine, foi dépôts intrathoraciques
GILBERT & GILLMAN [68]	1958	Rat Wistar	M	Revue de 1114 tumeurs s 1342 rats non traités (0,1
AMBROSE & al. [2]	1960	Rat albinos	F	Carcinome sur 1 des ani maux témoins.
SNELL [214]	1965	Rat (M 520)	F 30 mois	Carcinome acineux.
ROWLATT & ROE [184]	1967	Rat Chester beatty	M 17 mois	2 carcinomes (sur 1026 mâles).
			M 18 mois	
			F 2 ans	1 carcinome (sur 226 femelles).
Mc KENZIE & al. [124]	1973	Diablo-SD		1 adénocarcinome (sur 217 animaux).
		Orégon		1 adénocarcinome (sur 673 animaux).

Tableau n° 12 (suite)

ADENOMES LANGERHANSIENS				
BAGG & HAGOPIAN [11]	1939	Rat Wistar	F 26 mois	Sur 92 rats dans une expérience de reproduction accélérée sans allaitement.
GUERIN [77]	1954	Rat	M 22 mois	Castré à 2 mois. Regreffé avec l'ovaire de sa mère.
WALPOLE & al. [231]	1954	Rat Wistar	M 22 mois	Sur 91 animaux témoins. Les 446 animaux de l'expé- n'eurent pas de tumeurs pancréatique.
IVES & DACK [90]	1957	Rat Sprague-Dawley	3 cas	Sur 540 rats : 224 tumeurs, la plupart sur les témoins. Incidence: 1,34 % des tumeurs.
GILBERT & GILLMAN [68]	1958	Rat Wistar	M 17 cas	Sur 1342 rats non traités : 1114 tumeurs.
			F 6 cas	M : 16 adénomes (2,77 % des tumeurs mâles) ; : 1 carcinome avec métastases. F : 6 adénomes (1, 12 % des tumeurs femelles).
ROSEN & al. [178]	1962	Rat Sprague-Dawley	M	Adénomes multiples sur 49 % des 115 rats irradiés et 17 % des rats témoins.
BERDJIS [17]	1963	Rat Sprague-Dawley	10 cas	Insulinomes : 8 sur 37 animaux traités ; 2 sur 36 témoins.
WARREN & al. [234]	1964	Rat (Deac-slonaker)		2 adénomes sur animaux non irradiés. 1 adénome sur un lot témoin.
SNELL [214]	1965	Rat W N	M 20 mois	Adénome.
		Rat A C I	F 21 mois	Adénome.
ROWLATT & ROE [184]	1967	Rat Chester beatty	M 2 cas 20 et 25, 5 m.	2 adénomes sur des rats traités.
ROSS & BRAS [180]	1971	Rat Charles rivers	27 cas	27 adénomes sur 650 rats soumis à des alimentations différentes.
Mc KENZIE & al. [124]	1973	Rat Sp. Dawley	5 cas	Adénomes (sur 258 anim^{x}).
		Rat Holtzman SD	11 cas	Adénomes (sur 268 anim^{x}).
		Rat Charles rivers	15 cas	Adénomes (sur 535 anim^{x}).
		Rat Diablo SD	2 cas	Adénomes (sur 217anim^{x}).
		Osborne Mendel	3 cas	Adénomes (sur 131anim^{x}).
		Orégon	6 cas	Adénomes (sur 673 anim^{x}).
KOVACS & al. [102]	1976	Rat Long -Evans	F 27 mois	Adénome langerhansien.
BUREK & HOLLANDER [30]	1977	Rat BN/Bi	M 11 cas 33 mois	Adénome (incidence = 15 %)
			F 25 cas 33 mois	Adénome (incidence = 11 %).

Tableau n° 12 bis :

Tumeurs spontanées dans des lots de rats où aucune tumeur pancréatique ne fut décelée.

D'après ROWLATT et ROE [184]

Auteurs	Années	Lots	Remarques (commentaires)
Mc COY [122]	1909	Rats (Mus norvegicus)	103 tumeurs sur 100 000 rats.
WOOLLEY & WHERRY [239]	1911	Rats sauvages (Mus norvegicus)	22 tumeurs sur 23 000 rats.
BULLOCK & CURTIS [28]	1930	Stock	521 tumeurs sur 489 rats. Population de 33 000 rats.
RATCLIFFE [169]	1940	Wistar	320 tumeurs sur 273 de 468 rats.
SAXTON & al. [194]	1948	Albinos Osborne-Mendel	234 tumeurs sur 498 rats.
DAVIS & al. [46]	1956	Sprague-Dawley	57 % d'incidence sur les femelles (150); 80 % d'incidence sur 100 femelles.
CRAIN [42]	1958	Wistar	200 tumeurs sur 189 des 786 rats.

Le tableau ci-dessus indique le nombre de tumeurs spontanées observées dans des lots de rats ne présentant pourtant pas de tumeurs pancréatiques.

IV. SOURIS

1°- Généralités.

La souris a été utilisée, au laboratoire, plus que tout autre mammifère. Actuellement, on compte plus de 200 lignées pures et sous-lignées [40]. Les cancers spontanés font l'objet de nombreuses publications, dans cette espèce [66, 77, 96, 116, 147, 166, 167, 183, 188, 204, 212, 213, 215]. Ils apparaissent, en moyenne, vers 20-22 mois [116]. SASS et al. [192] trouvent le chiffre de 15, 8 mois, pour les tumeurs pancréatiques.

ROWLATT [183] constate que tous les types de tumeurs pancréatiques sont plus rares chez la souris que chez le rat. Les néoplasies du pancréas exocrine sont très rarement signalées [190, 215], surtout dans les lignées consanguines [152]. LEITER et al. [113] rapportent un cas d'adénocarcinome originaire de l'épithélium canalaire sur une femelle âgée de 12 mois (lignée LT/SV).

Pour les insulomes, la fréquence semble être plus élevée : SQUIRE et al. [215] citent une observation où ils touchaient 2 % des animaux d'un lot témoin. SASS et al. [192] en observent chez 9,4 % des individus (mâles de la lignée C3H-A^{vy}).

2°- Influence de la génétique.

C'est un paramètre très important, notamment dans cette espèce. POEL et al. [152] étudient la répartition des tumeurs dans les quatre lignées pures suivantes et leurs croisements :

- C57 L/He : caractérisée par le faible nombre de tumeurs mammaires, une prédisposition aux réticulosarcomes et aux hépatomes ;
- SWR/Ly : tumeurs mammaires et pulmonaires chez de nombreuses femelles ;

- C3HeB/De.
- 129/Rr : longévité importante. Atteinte fréquente du tractus génital de la femelle.

Les auteurs constatent l'apparition de tumeurs dans les produits de croisement, alors que celles-ci étaient rares chez les parents. Parmi les individus de F_1, ils observent deux fois plus de tumeurs à l'âge de 20,5 mois qu'à 17,5 mois. Ils signalent un insulome sur un animal de 20,5 mois non traité.

SMITH et al. [213] comparent 8 lignées pures et leurs F_1 hybrides : l'incidence des tumeurs spontanées varie, alors, beaucoup :

- lignées pures : mâles 7,3 à 44 % ;
  femelles 21 à 54 % ;
- hybrides de F_1 : mâles 15 à 52,4 %
  femelles 31,2 à 67,4 %.

La plupart des valeurs obtenues chez les individus de F_1 n'étaient pas prévisibles à partir des caractéristiques parentales.

Il existe également des variations au sein d'une même lignée, au niveau des différentes familles : SASS et al. [190] étudient les incidences des tumeurs du rein, de la mamelle, des synoviales et du pancréas, dans deux familles issues de deux femelles de lignée BALB/cfCD. Sur 8 adénomes du pancréas exocrine, 7 surviennent dans une des deux familles qui, par ailleurs, se révèle peu réceptive aux tumeurs mammaires et beaucoup plus aux atteintes rénales.

3°- Autres facteurs de variation.

Il est fort probable que l'environnement de l'animal de laboratoire joue un rôle important. Deux lignées identiques élevées, l'une aux U.S.A., l'autre en Australie, fournissent des résultats différents [188]. Les facteurs de variation peuvent être des éléments parfois imprévisibles : ectoparasites,

ableau n°13 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez la souris.
D'après ROWLATT [183] (modifié)

ADENOMES EXOCRINES				
ROWLATT [182]	1966			Cystadénome. Sur environ 8500 animaux (incidence : 0, 01 %) .
RABSTEIN & PETERS [165]	1973	Souris BALB/cfD (358 animaux)	M -12 mois 3 F-8, 12, 14 m.	Adénome. 3 adénomes.
SASS & al. [190]	1976	Souris BALB/cfD		8 adénomes. La plupart (7) dans une des 2 familles étudiées.
ADENOCARCINOMES EXOCRINES				
SLYE & al. [209]	1935	Souris	F -2 ans	Pancréas et duodénum confondus en une seule masse solide. Métastases aux ganglions.
		Souris	M -1 an	Masse molle remplaçant le pancréas. Dépôts reliés au duodénum, près du pylore.
CLOUDMAN [38]	1941	Souris	3 cas	Revue de 20 000 tumeurs chez la souris (0, 015 %).
GUERIN [77]	1954	Souris	F -2 ans	Tumeur ferme dans le milieu du pancréas (métastases au rein droit et au péritoine).
ROWLATT [182]	1966	Souris	F -16, 5 mois	Adénocarcinome modérément différencié. Nombreux nodules péritonéaux.
LEITER & al. [113]	1978	Souris LT/Sv	F -12 mois	Adénocarcinome d'origine canalaire. Etablissement d'une lignée cellulaire.
ADENOMES LANGERHANSIENS				
BIELSCHOWSKY & al. [18]	1956	Souris NZY	F	1 cas sur 204 souris.
DUNN & GREEN [54]	1963	Souris BALB/c	M	1 cas sur 51 souris.
POEL & al. [152]	1968	Hybride	20, 5 mois	Insulinome (malignité non précisée).
SASS & al. [192]	1978	Souris C3H-A^{vy}	M -12 cas 15, 8 mois	Adénomes.

infections latentes etc... Certains auteurs comparent les animaux S. P. F. ("Specific pathogen free") et les animaux conventionnels : parmi eux, SMITH et PILGRIM [212] précisent qu'il est inexact de penser que les individus S. P. F. sont insensibles aux tumeurs [171] et ils n'observent, pour leur part, aucune différence notable, sauf peut-être pour le poumon.

L'influence de l'alimentation a fait l'objet d'une étude bibliographique [237] : les conclusions concernant ce paramètre sont les mêmes que pour le rat (cf. page 43).

V. CARNIVORES DOMESTIQUES

Les tumeurs spontanées du chien et du chat sont d'observation courante en médecine vétérinaire ; quelques auteurs leur accordent une certaine valeur, en pathologie comparée, du fait même de la communauté de vie et d'environnement entre ces animaux et l'homme [39, 93]. Il faut, cependant, pour le chien, animal de laboratoire, connaître l'importance des tumeurs pancréatiques spontanées.

Parmi les maladies pancréatiques des carnivores domestiques, les trois-quarts sont représentées par la pancréatite aiguë [6] ; viennent ensuite la pancréatite chronique, l'atrophie congénitale, le diabète sucré primaire et les tumeurs (cf. tableau n° 14).

ANDERSON et al. [6] admettent que le chat est sensible aux mêmes maladies pancréatiques que le chien, nonobstant le faible nombre d'observations sur cet animal.

Les revues de tumeurs spontanées des carnivores domestiques sont nombreuses [39, 43, 49, 80, 109, 116, 137, 142, 148, 198, 215]. On constate une plus grande proportion de tumeurs malignes -les trois-quarts- [109,

Tableau n° 14 :

Répartition des principales maladies pancréatiques du chien et du chat
Etude de 45 000 animaux.
D'après ANDERSON et al. [6].

Maladie	Nombre de cas	Sexe	Age moyen (années)	Durée d'évolution (jours)
Pancréatite aiguë	11 chiens	3 M. 7 F. 1 non éludé	6,15	2,75
Pancréatite chronique	14 chiens 2 chats	4 M.- 10 F. 1 M.- 1 F.	11,20 15,00	64,00
Diabète sucré prim.	4 chiens	4 F.	7,60	60,00
Tumeurs : Adénocar. ilôts Adénome exo.	3 chiens 1 chat	3 F. 1 F.	10,50 19,00	195,00 2,00

116] et il semble que beaucoup plus de femelles soient touchées, dans un rapport allant de 2 à 4, parfois 16 chez le chat [109]. Les tumeurs pancréatiques ne sont pas exceptionnelles [43, 137, 164, 215].

1°- Tumeurs du pancréas exocrine.

KIRCHER et NIELSEN [99] estiment que l'adénocarcinome exocrine est la forme la plus fréquente de cancer du pancréas chez le chien. Il existe des études ultrastructurales, particulièrement sur ce type de tumeur : il apparaît que les lésions des espaces intercellulaires sont comparables à celles provoquées par des protéases et des ions Ca^{++} in vitro [1, 12, 32, 110].

Ces tumeurs atteignent préférentiellement la portion juxta-duodénale

du pancréas [20, 43, 99] provoquant parfois un ictère par compression du canal cholédoque [43, 137]. Elles peuvent s'étendre au péritoine et évoluer, alors, en ascite [27, 203]

PRIESTER [164] relève 54 carcinomes du pancréas exocrine sur 10 500 tumeurs répertoriées. Il note un nombre supérieur d'animaux atteints parmi les individus âgés et les femelles. Ses résultats sont identiques à ceux cités par ROWLATT [183] (0,05 à 1,88 % des tumeurs). L'âge moyen d'apparition est de 10 ans chez le chien et de 12 ans chez le chat [43, 99, 198].

2°- Tumeurs du pancréas endocrine.

En 1974, PRIESTER [163] rassemble les données épidémiologiques de plusieurs écoles vétérinaires aux U.S.A. et au Canada, concernant les insulinomes chez les animaux domestiques. Il relève 29 cas chez les carnivores, parmi 10 500 tumeurs observées ; l'incidence est d'environ 0,3 % avec une plus grande fréquence dans les races pures, sans différence liée au sexe. Ces résultats sont en accord avec ceux de ROWLATT [183] (28 animaux porteurs d'insulinomes), de CAPEN et MARTIN [32] et de STRAFUSS et al. [217].

Le beagle, race très employée au laboratoire, a fait l'objet d'observations particulières [5, 49, 242], celles de ZALDIVAR [242] ayant été très contestées pour la pauvreté de son argumentation [31, 143]. Dans une étude faite en Californie, ANDERSEN et ROSENBLATT [5] répartissent les beagles en deux lots :

- un lot élevé dans les conditions de laboratoire ;
- un lot distribué à des particuliers, de la façon suivante :
  - . 36 % dans une grande ville ;
  - . 40 % dans une petite ville ;
  - . 21 % en zone rurale ;
  - . 3 % en zone de montagne.

Les causes de mort naturelle sont très différentes dans les deux lots

(cf. tableau n° 15). On observe beaucoup de tumeurs dans le 1er lot et beaucoup d'accidents de la rue dans le 2e.

Tableau n° 15 :

Causes de mort dans deux lots de beagles
D'après ANDERSEN et ROSENBLATT [5]

Cause de la mort	Laboratoire	Terrain
Toutes morts	100, 0	100, 0
Tumeurs malignes	36, 4	2, 0
Accidents de la rue	-	52, 0
Autres causes	63, 6	46, 0

DORN [49] interprète ces incidences différentes par le fait que l'atavisme de chien courant rend le beagle prédisposé aux accidents de la rue ; le grand nombre de tumeurs sur les chiens du laboratoire tient au fait qu'en moyenne, ils vivent plus longtemps que les autres.

PRIESTER [163] remarque que quelques aspects de ces insulinomes des carnivores, sont très comparables à ceux de l'homme : distribution à peu près égale dans les deux sexes et une grande majorité, 70 à 80 %, sont sécrétants [6, 43, 163] ; ils provoquent, le plus souvent, un syndrome hyperinsulinisme-hypoglycémie et, cette importance pathologique fait que les rapports de tels syndromes sont nombreux chez le chien [22, 32, 34, 72, 84, 94, 108, 129, 131, 190, 196, 206, 210, 217]. On a, également, signalé un syndrome s'apparentant au Z. E. S. (Zonder-Ellison syndrom) de l'homme [94]. Ils atteignent préférentiellement la portion juxta-duodénale du pancréas [32, 72, 129, 131] (cf. tableau n° 16).

Tableau n° 16 :

Localisation des insulinomes chez le chien

D'après GRANT [72]

Auteurs	Race	Age	Sexe	Durée d'évolution	Glycémie	Site	Métastases
SLYE & WELLS - 1935 [210]	Bullterrier	12, 5	F	2 ans	30		Ganglion duodénal
HANSEN - 1949 [78]	1 Boxer	8, 0	M	1 an			Foie
	2 St-Bernard	8, 0	F	-	-		-
CELLO & KENNEDY - 1957 [34]	1 Cocker	6, 5	M	6 mois	35 - 50		(Foie, ganglions) hépatiques.
	2 Boxer	5, 0	M	1 mois	35		"
	3 Bas rouge	10, 0	-	3 mois	28 - 56 (après 24 h. jeûne)		Ganglion hépatiques.
HANSEN & BROOK - 1958 [79]	1 Fox	9, 0	F	4 mois	-		-
	2 Boxer	10, 0	M	1 mois	-		-
	3 Pinscher	10, 0	M	Plusieurs mois	43 - 49		(Foie, ganglions) duodénaux.
	4 Collie	7, 0	F	1 mois	-		-
GRANT - 1960 [72]	Boxer	8, 0	F	1 an	-		-

ableau n° 17 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez les carnivores domestiques.

D'après ROWLATT [183] (modifié)

ADENOMES EXOCRINES				
ERETTI [148]	1948	Chat		Adénome acineux.
CHLOTTHAUER & MILLAR [127]	1955	Chien	9 cas	Sur 1150 tumeurs trouvées sur 1024 chiens (0,78 %) dont 6 d'origine canalaire.
ECHNER [111]	1958	Chat		3,1 %. Etude de 32 tumeurs trouvées sur 757 chats.
ARLT & ROSSGER [67]	1960	Chien		0,7 %. Etude de 143 tumeurs trouvées sur 1788 chiens.
RONBERGER [103]	1960	Chien		0,27 %. Etude de 743 tumeurs trouvées sur 9538 chiens.
RASHER [225]	1961	Berger allemand	M 13 cas	0,69 %. Etude de 145 tumeurs trouvées sur 127 chiens.
ADENOCARCINOMES EXOCRINES				
TUNZI [218]	1947	Chien	4 cas	1,32 %. Etude de 304 carcinomes trouvés sur 6325 chiens.
ROOK [104]	1954	Chien	9 cas	2,05 %. Etude de 440 tumeurs trouvées sur 7248 chiens.
CHLOTTHAUER & MILLAR [197]	1955	Chien	7 cas	1,34 %. Etude de 521 tumeurs trouvées sur 1150 chiens.
OTCHIN [41]	1959	Chien	15 cas	0,36 %. Etude de 4187 tumeurs trouvées chez le chien.
RONBERGER [103]	1960	Chien	4 cas	0,54 %. Etude de 743 tumeurs sur 9538 chiens.
BERREITER [227]	1960	Chien	4 cas	0,09 %. Etude de 4235 tumeurs.
ACHADO & al. [123]	1963	Chien		0,05 %. Etude de 1956 tumeurs trouvées sur 8760 chiens.
ASTRY & TWIEHAUS [193]	1964	Chien	3 cas	1,03 %. Etude de 291 tumeurs.
OWARD & NIELSEN [89]	1965	Boxers	4 cas	Etude de 750 tumeurs du boxer et 750 tumeurs d'autres races. Dans les 2 cas incidence : 0,53 %.
RIESTER [164]	1974	Chien	42 cas	1 %. Etude sur 10500 tumeurs trouvées sur des animaux domestiques.

Tableau n° 17 (suite) :

ADENOCARCINOMES EXOCRINES				
MULLIGAN [138]	1951	Chat		1,5 %. Etude de 66 tumeurs du chat.
COTCHIN [41]	1959	Chat	9 cas dont 6 mâles castrés	1,58 %. Etude de 571 tumeurs du chat.
HEAD [82]	1959	Chat	11 cas	2,66 %. Etude de 48 tumeurs du chat.
KRONBERGER [103]	1960	Chat	5 cas	6,25 %. Etude de 48 tumeurs trouvées sur 2862 chats.
MACHADO & al. [123]	1963	Chat	2 cas	2,15 %. Etude de 93 tumeurs trouvées sur 974 chats.
PRIESTER [164]	1974	Chat	2 cas	Etude de 10500 tumeurs trouvées sur des animaux domestiques.
INSULINOMES BENINS				
SCHLOTTHAUER & MILLAR [197]	1955	Chien		0,09 %. Etude de 1150 tumeurs trouvées sur 1024 chiens.
GRANT [72]	1960	Boxer	F 8 ans	Adénome langerhansien.
TRASHER [225]	1961	Chien		1,4 %. Etude de 145 tumeurs trouvées sur 127 chiens.
MARCUS & al. [129]	1964	Fox	F 12 ans	Adénome.
HOWARD & NIELSEN [89]	1965	Boxer	M 6 ans	2 cas sur 750 boxers. Avec tous les deux de multiples tumeurs endocrines.
CAPEN & MARTIN [32]	1969	Chien	5 cas	5 adénomes sur des chiens d'âge moyen : 9,5 ans.
MATHEUWS & al. [131]	1976	Boxers	3 cas - 8,5 ans	3 adénomes.
BOTHA & IRVINE-SMITH [22]	1978	Chien	M 9 ans	Adénome.

ableau n° 17 (suite) :

INSULINOMES MALINS				
APEN & MARTIN [32]	1969	Chiens	4 cas	Carcinomes
TRAFUSS & al. [217]	1971	4 Chiens	3 F - 11 ans 1 M castré	4 adénocarcinomes dont 3 avec métastases.
ILL & al. [84]	1974	Pointer	M - 7,5 ans	Carcinome.
RIESTER [163]	1974	Chiens	27 cas	Tumeurs du pancréas endocrine. Malignité non précisée.
ONES & al. [94]	1976	Boxer	M - 6 ans	Carcinome langerhansien. Syndrome apparenté au Z. E. S.
IDDONS [206]	1976	Chien	2 F, 6-11 ans 1 M castré	2 adénocarcinomes. 1 tumeur excisée + guérison.
LROY & al. [1]	1978	Chien	3 ans	Adénocarcinome acineux. Etude ultrastructurale.

VI. PRIMATES

L'étude des tumeurs spontanées, chez les primates, est difficile pour plusieurs raisons : la tendance à rassembler ces animaux en un seul groupe -les primates- plutôt que de considérer séparément les nombreuses espèces qui le composent, conduit à l'incapacité de conclure valablement sur leur valeur, en tant qu'animaux de laboratoire. Les tumeurs atteignent essentiellement les vieux sujets [8, 97, 229], or, ces animaux ont en général, une vie en captivité plus courte que normalement, à la différence du rat et de la souris [185]. D'autre part, des expériences conduites avec des carcinogènes ont abouti à la régression plutôt qu'à la progression des lésions prolifératives. C'est pourquoi, on a généralement admis que les primates étaient plus ou moins résistants aux processus néoplasiques [162, 168, 183], mais, ils seraient, en fait, dans des conditions de vie identiques, comparables aux autres animaux de laboratoire [74].

Les tumeurs sont le plus souvent bénignes [97, 229] : SEIBOLD et WOLF [201], dans une étude portant sur l'autopsie de 1 065 primates, observent 1, 87 % de tumeurs bénignes, contre seulement 0, 37 % de tumeurs malignes. On trouve quelques cas isolés de tumeurs pancréatiques (cf. tableau n°18).

Tableau n° 18 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez les primates

D'après ROWLATT [183] & GRIESEMER [74] (modifié)

FOX [63]	1931	Babouin jaune (Papio cynocéphalus)	F-18ans	Adenocarcinome corps de l'organe. Envahissement local.
RATCLIFFE [167, 168]	1933	Cercopithecus æthiops sabaeus	F 13ans	Adénocarcinomes + métastases.
LOMBARD & WITTE [117]	1959	Cercopithecus æthiops	F-13ans	Carcinome.
	1959	Papio cynocephalus	F	Carcinome
MANN [126]	1970	Cebus sp.	âgé	Cancer.
Mc CLURE & GUILLOUD [121]	1971	Papio roglodytes	âgé	Insulinome.
RYDER-DAVIS & HIME [187]	1972	Gibbon (Hylobates lar)	M-8ans	Adénocarcinome avec ostéoarthropathie hypertrophiante secondaire.
SEIBOLD & WOLF [201]	1973	Macaques rhesus (Macaca mulatta)	F-âgés	2 cas d'insulinomes sur 24 tumeurs spontanées relevées parmi 1065 autopsies de primates.

VII. AUTRES ANIMAUX

1°- Cobaye.

Il y eut des tentatives d'utilisation du cobaye dans les études de carcinogénèse, mais, on l'oublia partiellement parce qu'entre autres raisons, de nombreux auteurs le jugèrent réfractaire aux processus néoplasiques [116, 132, 224]. ROGERS et BLUMENTHAL [177] n'observent des tumeurs que sur des animaux de plus de 3 ans. MANNING [127] précise que le risque tumoral est, dans cette espèce, pratiquement nul avant l'âge de 1 an, mais que, dans quelques lignées, on observe des fréquences allant de 14,4 % à 30 % selon les auteurs. Il existe, cependant, des rapports concernant les tumeurs spontanées [116, 127, 175, 224] et induites [170, 224]. Nous n'avons trouvé, dans la littérature, qu'un seul cas de néoplasie pancréatique spontanée : un insulinome sur un animal faisant partie d'un lot témoin dans une expérience de carcinogénèse induite [224].

2°- Gerbille.

La gerbille est un animal utilisé depuis peu de temps au laboratoire, et l'on trouve encore peu de rapports concernant sa sensibilité aux tumeurs spontanées [14, 173, 175, 181]. BENITZ et KRAMER [14] signalèrent, les premiers, des cancers spontanés sur ces animaux : 25 tumeurs furent décelées sur un total de 106 animaux, dont 2 adénomes langerhansiens, sur des mâles. ROWE et al. [181] signalent un fibrosarcome du pancréas exocrine et un insulinome. Il semble que la fréquence des tumeurs soit comparable à celle que l'on observe chez le hamster, le rat et la souris [173, 181]. Cependant, la gerbille se rapprocherait un peu plus du hamster, en ce sens qu'elle fait relativement peu de tumeurs de l'hypophyse, des poumons, de la mamelle et des testicules [181].

3°- Le lapin.

STEDHAM [216] fait, en 1975, une revue des tumeurs spontanées dans cette espèce. Elles sont rares et il ne signale qu'un seul cas de carcinome, développé dans un pancréas accessoire. FARDEAU [57] signale qu'une tumeur identique aurait été mise en évidence en 1909 par PETIT [149].

-:-:-:-

Tableau n° 19 :

Observations de tumeurs spontanées du pancréas chez le cobaye, la gerbille et le lapin.

COBAYE				
TOTH [224]	1970	Cobaye	F-12 sem.	Adénome langerhansien sur un total de 21 anima témoins non traités).
GERBILLE				
BENITZ & KRAMER	1965	Gerbille mongole	M-2 ans	2 cas d'adénomes lange hansiens (sur un total d 50 mâles).
ROWE & al. [181]	1974	Gerbille mongole	F-37 mois	Fibrosarcome du pancr exocrine.
		Pachyuromis duprasi	M-47mois	Adénome langerhansien
LAPIN				
PETIT [149] cité par FARDEAU [57]	1909	Lapin		Carcinome développé da un pancréas accessoire

Quatrième partie

EPIDEMIOLOGIE SYNTHETIQUE

-:-:-

I. FACTEURS LIES A L'ANIMAL

1°- Espèce.

Les différentes espèces animales utilisées au laboratoire sont inégalement touchées par les processus néoplasiques [19, 74, 96, 116, 142, 175, 216]. Le cobaye y semble particulièrement résistant (cf. page 64) [116, 132, 177] ainsi que les primates à un moindre degré (cf. page 62).

Nous présentons, dans le tableau n°20, la fréquence des tumeurs spontanées pancréatiques, observées chez 4 espèces animales. Nous n'avons pas pris en compte les publications ne mentionnant pas le nombre d'animaux soumis à l'étude ou au diagnostic de ces tumeurs.

2°- Génétique.

Il est établi que l'hérédité joue un rôle essentiel dans l'apparition des tumeurs spontanées ou induites, surtout chez les petits rongeurs de laboratoire (cf. page 51). La consanguinité très poussée qui permet d'obtenir des lots d'animaux très homogènes, peut, ainsi, augmenter ou diminuer la fréquence de certains types cancéreux.

Chez le chien, si certains auteurs ne constatent pas de variations raciales [93, 99], d'autres estiment que le boxer [39, 72, 80, 84, 93, 131],

Tableau n° 20 :

Fréquence des tumeurs spontanées du pancréas chez quatre espèces animales.

	Pancréas exocrine		Pancréas endocrine	
	T. bénignes	T. malignes	T. bénignes	T. malignes
SOURIS	0,12 (11 258)		3,16 (442)	
HAMSTER DORE	0,85 (1 301)	0,15 (1 301)	0,28 (8 366)	0,65 [a] (152)
RAT	0,44 (3 609)	0,20 (3 575)	2,75 (4 759)	
CHIEN	0,10 (12 477)	0,15 (37 234)	0,26 (1 907)	

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux ayant permis de mesurer la fréquence ;

a. Chiffre d'une expérience de POUR [21]. Seul cas d'adénocarcinome langerhansien mentionné chez le hamster doré.

le fox-terrier [84] et l'airedale-terrier [164] sont des races plus fréquemment touchées par les processus néoplasiques, pancréatiques entre autres. Le beagle semble plus rarement atteint [39, 84, 149, 163].

Il faut, cependant, rappeler que sur 100 beagles élevés au laboratoire, ANDERSON et ROSENBLATT [5] observent 36 tumeurs malignes mortelles.

Le facteur génétique a été également évoqué chez le hamster [156, 159, 219], le rat [86, 124, 195] et la souris [152, 213]. Chez le lapin, les angoras seraient plus sensibles [174].

Le croisement de races ou de lignées pures peut avoir des conséquences variables : il peut apparaître, chez les hybrides, des tumeurs non

signalées chez les parents, ou en plus grand nombre [152]. Selon SMITH et al. [213] également : les animaux croisés de F_1 développent plus fréquemment des tumeurs (étude sur 8 lignées consanguines de souris). D'autres auteurs constatent le phénomène inverse chez le chien [163] et chez le rat [195].

3°- Age.

Il est d'observation courante, dans les milieux hospitaliers vétérinaires et humains, que le risque cancéreux augmente avec l'âge. Les rapports établis chez différentes espèces -homme [27, 37, 64, 241], primates [97, 201], souris [66, 147, 152], rat [195, 206] et cobaye [177] - le confirment, pour les tumeurs spontanées du pancréas notamment (cf. tableau n°21). C'est également le cas pour les atteintes non néoplasiques telles que l'hyperplasie nodulaire [215, 217, 219], la dégénérescence éosinophile des cellules acineuses et la prolifération des canaux [219].

Tableau n° 21 :

Ages moyens d'apparition des tumeurs spontanées du pancréas chez quelques espèces animales.

Chien	Pancréas exocrine Pancréas endocrine	10 ans [99] 9 ans [99]
Chat	Pancréas exocrine	12 ans [99]
Rat		33 mois [30] 16-25 mois [184] (cf. figure n°10)
Souris		18-30 mois [96] 11 mois [165] 15, 8 mois [192]
Cobaye	Tumeurs en général	Plus de 3 ans [116]
Lapin	Tumeurs en général	5-6 ans [116]

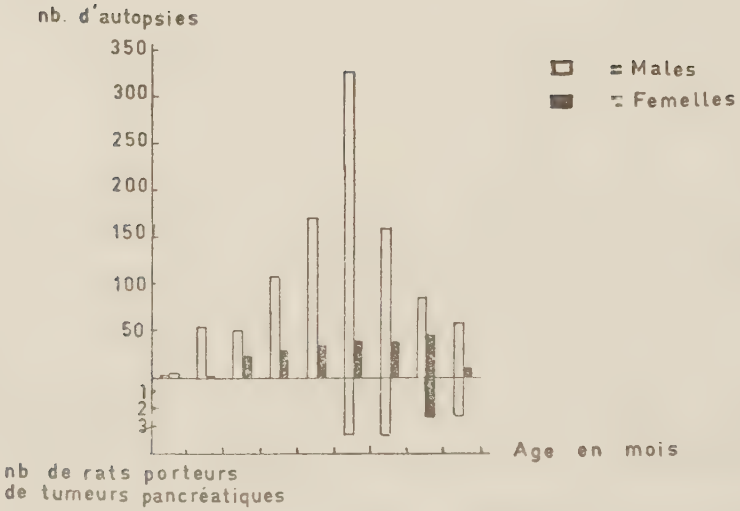


Fig. n°10 : Tumeurs du pancréas chez le rat : incidence sur 1 252 animaux (1 026 mâles et 226 femelles) autopsiés à des âges différents.-
(D'après ROWLATT et ROE) [184].

On signale exceptionnellement des tumeurs apparaissant sur de jeunes individus [44, 59, 195].

4°- Sexe.

Pour les tumeurs spontanées en général, de nombreux auteurs signalent une représentation plus importante des femelles : c'est le cas chez le rat [59, 169, 189], la souris [213], le hamster [15, 156] et le chien [59, 116]. Certains rapportent une répartition équilibrée entre les deux sexes [198], d'autres en trouvent davantage chez les mâles [191]. Quand elle existe, la plus grande proportion de femelles pourrait être due aux atteintes mammaires ou génitales.

Pour les atteintes pancréatiques, les observations ne sont pas convergentes : dans les processus non néoplasiques tels que pancréatite et métaplasie éosinophile des cellules canalaires, TAKAHASHI et al. [219] constatent une fréquence supérieure chez les hamsters mâles. C'est aussi le cas dans l'étude de SASS et al. [192] sur la souris : l'hyperplasie insulaire touche 2 fois plus de mâles que de femelles. Par contre, HOSODA et al. [88] rapportent une fréquence supérieure d'hyperplasie acineuse chez les femelles de Praomys natalensis.

En ce qui concerne les cancers du pancréas, les auteurs en général ne constatent pas de variation liée au sexe, par exemple chez le rat [88, 124], chez le chien [32, 61, 69, 163] et chez le chat [99].

On signale, parfois, pour le pancréas exocrine, une atteinte plus fréquente des femelles [99, 164] et l'inverse pour le pancréas endocrine [124, 136, 192].

5°- Equilibre hormonal.

La forte proportion de tumeurs spontanées touchant les organes

endocrines chez le hamster, a fait soupçonner les anomalies endocriniennes d'être un important facteur prédisposant [61]. FORTNER [61] remarque, à ce sujet, que la plupart des tumeurs de glandes endocrines surviennent lors de déséquilibre hormonal, naturel ou provoqué. Ce facteur prédisposant est également invoqué par TAKAHASHI et al. [219] chez le hamster, mais pour des lésions non tumorales telles que prolifération des canaux et acinus.

Pour les insulinomes, des auteurs signalent l'association fréquente à des tumeurs d'autres glandes endocrines et particulièrement à l'hypophyse : on trouve ainsi plusieurs cas de ces associations chez le rat [77, 176, 208], la souris [192], le hamster [205] et le chien [32, 183]. Dans l'étude de POUR et al. [156], presque tous les hamsters atteints de tumeurs multiples comptaient, au moins, l'atteinte d'un organe endocrine. Chez cet animal, l'hypophysectomie diminue la fréquence de toutes les tumeurs et supprime celles des organes endocrines.

-:-:-:-

Cinquième partie

SITUATION EN MEDECINE HUMAINE

-:-:-

Généralités.

En 1931, OBERLING et GUERIN [144] décrivent la situation en médecine humaine pour les cancers du pancréas : la fréquence est, alors, de 3 cas pour 1 000 autopsies. En 1956, CLIFFTON [37] précise que l'atteinte pancréatique représente de 1,76 % à 2 % des cas de carcinomes. FRANTZ [64] étudie et classe les différents types de tumeurs du pancréas connus chez l'homme, du point de vue histologique et clinique : cette revue est jugée comme une des plus complètes. En 1962, GSELL [76] témoigne de la situation en Suisse où les tumeurs pancréatiques représentent 3 % de tous les cancers et sont en augmentation. A l'heure actuelle, c'est la 5e cause de mort par cancer aux U.S.A. après celui du poumon, du colon, du rectum et du sein [65, 151, 241]. C'est d'ailleurs, aux U.S.A. et en Europe que l'on trouve les taux les plus élevés de cancers pancréatiques [3, 135]. L'intérêt croissant suscité par ces maladies auprès des médecins et des chercheurs, est à l'origine d'une étude des tumeurs du pancréas exocrine chez les animaux de laboratoire, menée depuis 1972 à l'"Eppley Institute for Research on Cancer". Elle a conduit au hamster, modèle animal de recherche [151].

I. QUELQUES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

La mortalité par cancer du pancréas est la plus élevée parmi les

noirs américains et la plus faible parmi les japonais et les italiens [241]. Les individus de sexe masculin sont les plus touchés (cf. figure n° 11) [25,65, 114, 141, 240]. La moyenne d'âge est de 55-58 ans (cf. figure n°12) [25, 37, 64]. Les facteurs alimentaires ont été largement incriminés [36, 53, 65, 70, 130, 135, 141, 199].

La partie du pancréas la plus souvent intéressée est la portion duodénale (ou tête) [37, 144, 241]. Cependant, pour les insulinomes, on constate une répartition plutôt uniforme (cf. figure n°13) [64], si ce n'est, parfois, une plus grande fréquence dans la queue du pancréas [25]. La tumeur maligne la plus fréquente est l'adénocarcinome exocrine. Pour les tumeurs bénignes, c'est l'adénome langerhansien [64].

L'importance et la gravité de ces tumeurs tiennent au manque de véritables progrès en matière de thérapeutique, face à leur fréquence croissante [70]. La chirurgie est largement employée ; on a, cependant, signalé des accidents d'hyperthermie post-opératoire lors d'intervention sur des insulinomes sécrètants [223], et on a préconisé plusieurs protocoles de traitement médical associé à la chirurgie. La streptozotocine, médicament à action dirigée contre les cellules B du pancréas, a donné quelques résultats positifs [25].

Bilan : en cancérologie comparée, on cherche des modèles animaux pour tester les médicaments éventuels, essayer de déterminer des facteurs étiologiques. On a induit, chez le hamster, des tumeurs pancréatiques offrant de nombreuses analogies avec celles de l'homme, tant du point de vue morphologique que biologique [157]. Enfin, récemment, JONES [95] a préconisé le pancréas de bovin comme modèle d'étude, en utilisant l'effet carcinogène des nitrosamines sur des explants cellulaires.

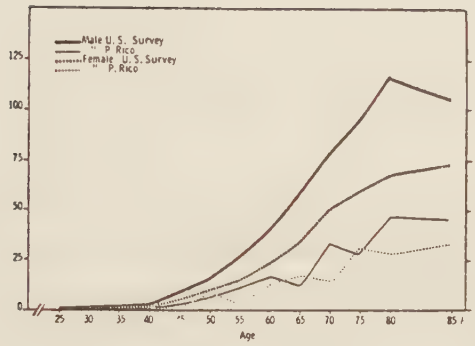


Fig. n°11 : Taux annuel (pour 100 000 individus) des cancers du pancréas aux U.S.A. et à Porto-Rico, suivant le sexe (toutes races mélangées).
(D'après FRAUMENI) [65].

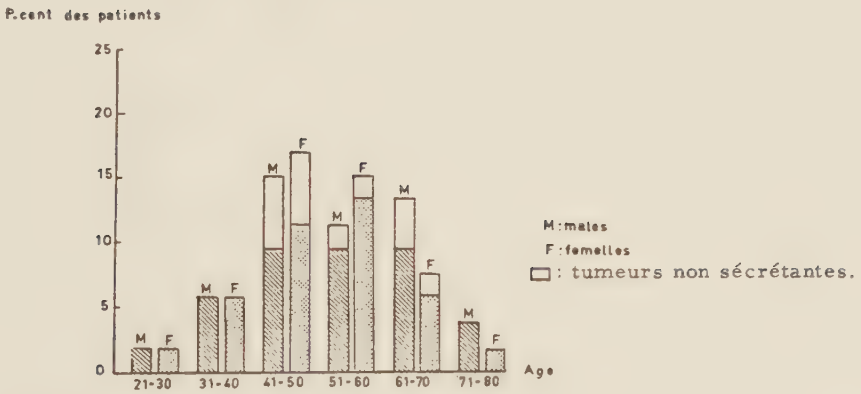


Fig. n°12 : Distribution, suivant l'âge et le sexe, de 52 patients atteints de carcinome langerhansien.
(D'après BRODER et CARTER) [25].

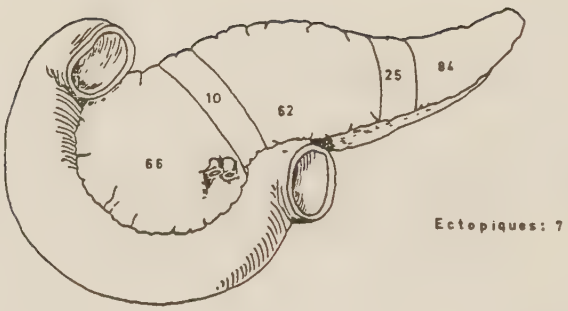


Fig. n°13 : Localisation, suivant leur nombre, de 254 insulinomes sécrétants chez l'homme. (D'après FRANTZ) [64].

II. COMPARAISON AVEC L'ANIMAL DE LABORATOIRE.

1°- Analogies.

Pour les tumeurs du pancréas endocrine, PRIESTER [163] signale une épidémiologie comparable chez l'homme et les carnivores domestiques : la répartition des cas suivant l'âge et le sexe est équivalente. La plupart de ces tumeurs sont sécrétantes dans les deux espèces, provoquant des symptômes identiques [94].
Pour le pancréas exocrine, c'est la gène mécanique essentiellement qui provoque des symptômes, analogues chez l'homme et l'animal.
Enfin, les mêmes facteurs de variation tels que race, âge, alimentation existent dans les deux cas.

2°- Différences.

Les principales différences concernent l'anatomie pathologique : de nombreux types tumoraux décrits chez l'homme par FRANTZ [64], ne l'ont pas encore été chez le rat, par exemple [215]. Les atteintes du pancréas exocrine sont plutôt d'origine acineuse chez le chien, alors qu'elles sont plus fréquemment issues de cellules canalaires chez l'homme. Les insulinomes sont à 90 % bénins en médecine vétérinaire, alors que 60 à 70 % sont malins chez l'animal [93, 206].

Des théories expliquant la cancérisation du pancréas chez l'homme, telles que celle du reflux biliaire [241], n'ont pas été vérifiées sur l'animal de laboratoire ; en outre, les multiples variations dans la disposition des voies pancréatiques dans les différentes espèces, laisse à penser qu'il existe d'autres pathogénies [141].

Enfin, la streptozotocine, utilisée contre les insulinomes en médecine humaine, a eu des effets inverses en induisant des tumeurs à cellules B chez le rat [208].

CONCLUSION

Les tumeurs spontanées du pancréas, pendant longtemps, n'ont fait l'objet que de rares observations, par rapport aux cancers mammaires ou cutanés, chez les animaux de laboratoire. A l'exception de l'homme, c'est le chien qui supporte le plus grand nombre d'études parmi les mammifères, et, souvent, chez les rongeurs, les autopsies sont incomplètes, ne mentionnant pas l'examen du pancréas. Cela pourrait donner une fausse idée de la fréquence de ces tumeurs qui apparaissent, dans certains lots d'animaux, beaucoup plus souvent qu'on a pu le penser il y a quelques années.

Ces tumeurs sont le plus rarement signalées chez le cobaye, le hamster chinois et les primates. Dans les autres espèces où elles font l'objet d'études particulières, on observe une influence génétique marquée, surtout chez le rat et la souris. La prédisposition de race et de sexe est très discutée chez les carnivores.

Les facteurs susceptibles d'augmenter la fréquence des néoplasies pancréatiques spontanées sont la vieillesse, une alimentation trop riche, un déséquilibre endocrinien. Les facteurs diminuant le risque sont la castration et l'hypophysectomie, notamment pour le pancréas endocrine.

Aujourd'hui, un animal suscite particulièrement l'intérêt des chercheurs, pour la pathologie comparée des tumeurs pancréatiques, il s'agit du hamster syrien (Mesocricetus auratus) qui fut choisi comme modèle animal à l'"Eppley Institute for Research on Cancer", en raison des nombreuses similitudes qu'il offre avec les tumeurs pancréatiques humaines.

Des perspectives nouvelles s'ouvrent également, grâce aux cultures cellulaires réalisées à partir de tumeurs pancréatiques animales.

VU : le Professeur P. CABANIE
Rapporteur

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Vu

Professeur GUILHEM

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 21 Mai 1980
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIE et par délégation
LE VICE-PRESIDENT

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

Professeur L. LARENG

Pr André GUILHEM
Laboratoire d'Histologie
Embryologie - Cytologie
FACULTE de MEDECINE
RANGUEIL
133, route de Narbonne
31400 TOULOUSE

BIBLIOGRAPHIE

[1] ALROY (J.), BANNER (B.F.), PAULI (B.U.) & LEAV (I.) - Alterations of intercellular junctions in acinic cell carcinoma of the canine pancreas. Virchows Arch. B. Cell. Path., 1978, 28, 21-30.

[2] AMBROSE (A.M.), BOOTH (A.N.), DEEDS (F.) & COX (A.J.) - A toxicological study of biphenyl, a citrus fungistat. Fd Res., 1960, 25, 328-336.

[3] American Cancer Society - Cancer statistics for 1974, 1974, 24, 7, 22.

[4] ANDERSEN (A.C.) - The beagle as an experimental dog. Ames. The Iowa State Univ. Press., 1970.

[5] ANDERSEN (A.C.) & ROSENBLATT (L.S.) - Survival of beagles under natural and laboratory conditions. Exptl. Gerontol., 1965, 1, 193-199.

[6] ANDERSON (N.V.), STRAFUSS (P.D.) & STRAFUSS (A.C.) - Pancreatic diseases in dogs and cats. J. Am. Vet. Med. Ass., 1971, 159, 7, 885-891.

[7] ANDREW (W.)- Senile changes in the pancreas of Wistar Institute rats and of man, with special regard to the similarity of lacune and cavity formation. Am. J. Anat., 1944, 74, 97-127.

[8] APPLEBY (E.C.) - Tumours in captive wild animal : Some observations and comparisons. Acta Zool. & Pathol. Antverp., 1969, 48, 77-92.

[9] ASHBEL (R.) - Spontaneous transmissible tumors in the Syrian (golden) hamster. Nature, Lond., 1945, 155, 607.

[10] AYCARDI (J.) - Utilisation du hamster doré dans les laboratoires. Thèse Méd. Vét., Alfort, 1959.

[11] BAGG (H. J.) & HAGOPIAN (F.) - The functional activity of the mammary gland of the rat in relation to mammary carcinoma. Am. J. Cancer, 1939, 35, 175-187.

[12] BANNER (B. F.), ALROY (J.), PAULI (B. U.) & CARPENTIER (J. L.) An ultrastructural study of acinic cell carcinoma of the canine pancreas. Am. J. Path., 1978, 93, 165-182.

[13] BENCOSME (S. A.) - The histogenesis and cytology of the pancreatic islets in the rabbit. Am. J. Anat., 1955, 96, 103-151.

[14] BENITZ (K. F.) & KRAMER (A. W.) - Spontaneous tumors in the Mongolian gerbil. Lab. An. Care, 1965, 15, 281-294.

[15] BENJAMIN (J. A.) & BROOKS (A. L.) - Spontaneous lesions in Chinese hamsters. Vet. Path., 1977, 14, 449-462.

[16] BENSLEY (R. R.) - Studies on the pancreas of the guinea pig. Am. J. Anat., 1911, 12, 297-388.

[17] BERDJIS (C. C.) - Protracted effects of repeated doses of X-ray irradiation in rats. Exp. Molec. Path., 1963, 2, 157-172.

[18] BIELSCHOWSKY (M.), BIELSCHOWSKY (F.) & LINDSAY (D.) - A new strain of mice with a high incidence of mammary cancers and enlargement of the pituitary. Br. J. Cancer, 1956, 10, 688-699.

[19] BILLUPS (L. H.) - Naturally occuring neoplastic diseases. II : Rat. In : Handbook of laboratory animal science. Cleveland CRC Press, Melby & Altman Ed., 1974.

[20] BLEICHER (D. D.) - Canine pancreatic adenocarcinoma (A case report). Vet. Med. / Small an. Clin., 1976, 71, 43-45.

[21] BLOOM (W.) & FAWCETT (D. W.) - A textbook of histology. W. B. Saunders Company Ed., Philadelphia, London, 9e ed., 1962.

[22] BOTHA (W. S.) & IRVINE-SMITH (C.) - Hypoglycemia in a dog with pancreatic islet cell adenomas. J. S. Afr. Vet. Med. Ass., 1978, 49, 1, 67-69.

[23] BREAZILE (J.E.) & BROWN (E.M.) - Anatomy of the guinea pig. In : The biology of guinea pig. Wagner & Manning Ed., San Francisco, London, Academic Press, 1976.

[24] BREMER (J.L.) - Pancreatic ducts and pancreatic bladders. Am. J. Anat., 1922, 23, 31, 289-318.

[25] BRODER (L.E.) & CARTER (S.K.) - Pancreatic islet cell carcinoma. I : Clinical features of 52 patients. Ann. Intern. Med., 1973, 79, 101-107.

[26] BROSSEAU (D.) - Anatomie descriptive et topographique des organes post-diaphragmatiques du hamster doré (foie, estomac, pancréas, rate) - Thèse Méd. Vét., Alfort 1962.

[27] BUCK (G.) - Contribution à l'étude des tumeurs du pancréas chez les animaux. Thèse Méd. Vét., Lyon 1930.

[28] BULLOCK (F.D.) & CURTIS (M.R.) - Spontaneous tumors in the rat. J. Cancer Res., 1930, 14, 1-115.

[29] BULLOCK (L.) - Two cases of functionning islet cell tumor in the canine. Calif. Vet., 1965, 19, 14-17 & 30-31.

[30] BUREK (J.D.) & HOLLANDER (C.F.) - Incidence patterns of spontaneous tumors in BN/Bi rats. J. Natn.Cancer Inst., 1977, 58, 99-105.

[31] BUSTAD (L.K.), GOLDMAN (M.), ANDERSEN (A.C.) & ROSENBLATT (L.S.) - Réponse à : "Neoplasms and spontaneous diseases in a beagle colony". J. Am. Vet. Med. Ass., 1968, 152, 8, 1085-1086.

[32] CAPEN (C.C.) & MARTIN (S.L.) - Hyperinsulinism in dogs with neoplasia of the pancreatic islets. A clinical pathological and ultrastructural study. Path. Vet., 1969, 6, 309-341.

[33] CARAMIA (F.), MUNGER (B.L.) & LACY (P.E.) - The ultrastructural basis for the identification of cell-types in the pancreatic islets. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 1965, 67, 533-546.

[34] CELLO (R. M.) & KENNEDY (P. C.) - Hyperinsulinism in dogs due to pancreatic islet cell carcinoma. Cornell Vet., 1957, 47, 4, 538-557.

[35] CHESTERMAN (F. C.) & POMERANCE (A.) - Spontaneous neoplasms in ferrets and polecats. J. Path. Bact., 1965, 89, 529-533.

[36] CLAYSON (D. B.) - Nutrition and experimental carcinogenesis : A review. Cancer Res., 1975, 35, 3292-3300.

[37] CLIFFTON (E. E.) - Carcinoma of the pancreas. In : Seminar on diseases of the pancreas. Am. J. Med., 1956, 21, 760-780.

[38] CLOUDMAN (A. M.) - Spontaneous neoplasms in mice. In : Biology of the laboratory mouse. Blakiston Company, Philadelphia, Snell Ed., 1941.

[39] COHEN (D.), REIF (J. S.), BRODEY (R. S.) & KEISER (A.) - Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. Cancer Res., 1974, 34, 2859-2868.

[40] Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice. Standardized nomenclature for inbred strains of mice. Second listing. Cancer Res., 1960, 20, 145-169.

[41] COTCHIN (E.) - Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest. Vet. Rec., 1959, 71, 1040-1050.

[42] CRAIN (R. C.) - Spontaneous tumors in the Rochester-strain of the Wistar rat. Am. J. Path., 1958, 34, 311-335.

[43] CRESPEAU (F.) - Tumeurs internes du chien et du chat. I : Localisation, fréquence, caractères lésionnels. Rec. Méd. Vét. Alfort, 1977, 153, 11, 859-864.

[44] CUBILLA (A. L.) & FRITZGERALD (P. J.) - Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. In : Symposium: Current progress in pancreatic carcinogenesis research. Cancer Res. 1975, 35, 2234-2248.

[45] DA COSTA (A. C.) - Eléments d'embryologie. Masson & Cie Ed., Paris, 1938.

[46] DAVIS (R. K.), STEVENSON (G. T.) & BUSCH (K. A.) - Tumor incidence in normal Sprague-Dawley female rats. Cancer Res., 1956, 16, 194-197.

[47] DEWITT (L. M.) - Morphology and physiology of areas of Langerhans in some vertebrates. J. Exp. Med., 1906, 8, 323.

[48] DONTENWILL (W.), CHEVALLIER (H. J.), HARKE (H. P.), LAFRENZ (U.) & RECHZEH (G.) - Spontantumoren des syrischen Goldhamsters. Z. Krebsforsch., 1973, 80, 127-158.

[49] DORN (C. R.) - Epidemiology of canine and feline tumors. J. A. A. H. A., 1976, 12, 307-312.

[50] DUMAS (J.) - Les animaux de laboratoire. Anatomie, particularités physiologiques, hématologie, maladies naturelles, expérimentation. Flammarion Ed. med., Paris, 1953.

[51] DUNCAN (G. G.) - Diseases of metabolism. Saunders Ed., Philadelphia, 1952.

[52] DUNHAM (L. J.), SNELL (K. C.) & STEWART (H. L.) - Brief communication : Argyrophilic carcinoïds in two Syrian hamsters (Meso cricetus auratus). J. Natn. Cancer Inst., 1975, 54, 2, 507-509.

[53] DUNN (J. E.) - Cancer epidemiology in populations of the United States-with emphasis on Hawaï and California-and Japan. Cancer Res., 1975, 35, 3240-3245.

[54] DUNN (T. B.) & GREEN (A. W.) - Cysts of the epididymis, cancer of the cervix, granular cell myoblastoma and other lesions after estrogen injection in new-born mice. J. Natn. Cancer Inst., 1963, 31, 425-455.

[55] FABRYHART (M.) & BRUGER (M.) - Dynamics of the hypoglycemic reaction. Am. J. Med. Sci., 1948, 216, 84.

[56] FALKMER (S.), BOQUIST (L.), FOA (P. P.), GRILLO (T. A. I.), BAXTER-GRILLO (D. L.), SODOYEZ (J. C.), SODOYEZ-GOFFEAUX (F.) & WHITTY (A. J.) - Some histological, histochemical and ultrastructural studies and hormone assays in a transplantable islet carcinoma of the Syrian hamster. Acta Path. Microbiol. Scand., 1969, 77, 561-577.

[57] FARDEAU (G.) - Les tumeurs spontanées chez le lapin. Thèse Méd. Vét., Paris, 1931.

[58] FINKEL (M. P.) & SCRIBNER (G. M.) - Mouse cages and spontaneous tumors. Br. J. Cancer, 1955, 9, 464-472.

[59] FONTAINE (P.) - Etude par les statistiques des conditions de fréquence du cancer spontané chez les animaux domestiques. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1938.

[60] FORTNER (J. G.) - Spontaneous tumors, including gastro-intestinal neoplasms and malignant melanomas, in the Syrian hamster. Cancer N. Y., 1957, 10, 1153-1156.

[61] FORTNER (J. G.) - The influence of castration of spontaneous tumorigenesis in the Syrian (golden) hamster. Cancer Res., 1961, 21, 1491-1498.

[62] FORTNER (J. G.), MAHY (A. G.) & SCHRODT (G. R.) - Transplantable tumors of the Syrian (golden) hamster. Part. I : Tumors of the alimentary tract, endocrine glands and melanomas. Cancer Res., 1961, 21, 6, 163-198.

[63] FOX (H.) - Special cases of pathological interest. Penrose Research Laboratory Report, Philadelphia, 1931, 17.

[64] FRANTZ (V. K.) - Tumors of the pancreas. In : Atlas of tumor pathology. Armed Forces Inst. Path., sect. 7, fasc. 27 & 28, Washington, D. C., 1959.

[65] FRAUMENI (J. F.) - Cancers of the pancreas and biliary tract. Epidemiological considerations. Cancer Res., 1975, 35, 3347-3446.

[66] GARDNER (M. B.), HENDERSON (B. E.), RONGEY (R. W.), ESTES (J. D.) & HUEBNER (R. J.) - Spontaneous tumors of aging wild house mice. Incidence, pathology and C-type virus expression. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 719-734.

[67] GARLT (C.) & ROSSGER (M.) - Ein statistischer und kasuistischer Beitrag zur Geschwulsterkrankung des Hundes. Mh. Vet. Med., 1960, 15, 153-158.

[68] GILBERT (C.) & GILLMAN (J.) - Spontaneous neoplasms in the Albino rat. S. Afr. J. Med. Sci., 1958, 23, 257-272.

[69] GLENNER (G. G.) & MALLORY (G. K.) - The cystadenoma and related non-functional tumor of the pancreas. Cancer, 1956, 9, 980-996.

[70] GOLDSMITH (E. I.) - Formal discussion of "Cáncers of the pancreas and biliary tract : epidemiological considerations". Cancer Res., 1975, 35, 3447-3449.

[71] GOMORI (G.) - Observations with differential stains of human islets of Langerhans. Am. J. Path., 1941, 17, 395-405.

[72] GRANT (C. A.) - Pancreatic insuloma with clinical manifestations in a dog. J. Comp. Path. Ther., 1960, 70, 450-456.

[73] GRIEM (W.) - Über einen Fall von Pankreaskarzinom bei einer Ratte. Berl. Münch. tierärztl. Wschr., 1957, 21, 451-452.

[74] GRIESEMER (R. A.) - Naturally occuring neoplastic diseases. IX : Non human primates. In : Handbook of laboratory science. Melby & Altman Ed., Cleveland CRC Press, 1974.

[75] GROSSENBACHER (M.) - Etude comparative de la structure de la portion terminale des voies biliaires et pancréatiques chez les animaux domestiques. Thèse Méd. Vét., Alfort 1951.

[76] GSELL (O.) - Trend der Carcinomsterblichkeit der letzten 50-60 Jahren, dargestellt am Beispiel der Schweiz. Z. Krebsforsch., 1969, 72, 197-210.

[77] GUERIN (M.) - Tumeurs spontanées des animaux de laboratoire (souris, rat, poule). Amédée Legrand & Cie Ed., Paris 1954.

[78] HANSEN (H.J.) - Insulinom hos hund. Nord. Vet. Med., 1949, 1, 363.

[79] HANSEN (H.J.) & KROOK (L.) - VIII : Nordiska veterinärmötet. Sektion F., rapport 2, Helsinski 1958.

[80] HARDY (W.D.) - General concepts of canine and feline tumors. J. Am. An. Hosp. Ass., 1976, 12, 3, 295-306.

[81] HATAI (S.) - On the weight of the epididymis, pancreas, stomachand of the submaxillary glands of the Albino rat (Mus norvegicus albinus) according to body weight . Am. J. Anat., 1918, 24, 1, 71-89.

[82] HEAD (K.W.) - General discussion of : "Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest". Vet. Rec., 1959, 71, 1 052-1 053.

[83] HEBEL (R.) & STROMBERG (M.W.) - Anatomy of the laboratory rat. Baltimore.

[84] HILL (F.W.G.), PEARSON (H.), KELLY (D.F.) & WEAVER (B.M.Q.) Functional islet cell tumor in the dog. J. Small Anim. Pract., 1974, 15, 119-127.

[85] HOFFMANN (G.) - Les animaux de laboratoire. Vigot Frères Ed., Paris, 1963.

[86] HOLLANDER (C.F.) - Current experience using the laboratory rat in aging studies. Lab. An. Sci., 1976, 26, 2, 320-328.

[87] HOLLANDER (C.F.) & HIGGINSON (J.) - Spontaneous cancers in Praomys (Mastomys) natalensis. J. Natn. Cancer Inst., 1971, 46, 1 343-1 335.

[88] HOSODA (S.), SUZUKI (H.) & SUZUKI (M.) - Spontaneous tumors and atypical proliferation of pancreatic acinar cells in Mastomys (Praomys) natalensis. J. Natn. Cancer Inst., 1976, 57, 6, 1 341-1 343.

[89] HOWARD (E. B.) & NIELSEN (S. W.) - Neoplasia of the boxer dog. Am. J. Vet. Res., 1965, 26, 1121-1131.

[90] IVES (M.) & DACK (G. M.) - Safety of inside enamel coatings used in food cans. Fd. Res., 1957, 22, 102-109.

[91] JAIM-ETCHEVERRY (G.) & ZIEHER (L. M.) - Electron microscopic cytochemistry of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the beta-cells of guinea pig endocrine pancreas. Endocrinology, 1968, 83, 917-927.

[92] JEWELL (H. A.) & CHARIPPER (H. A.) - The morphology of the pancreas of the golden hamster, Cricetus auratus, with special reference to the histology and cytology of the islets of Langerhans. Anat. Rec., 1951, 111, 401-413.

[93] JOHNSON (R. K.) - Insulinoma in the dog. Vet. Clin. North. Am., 1977, 7, 3, 629-635.

[94] JONES (B. R.), NICHOLLS (M. R.) & BADMAN (R.) - Peptic ulceration in a dog associated with an islet cell carcinoma of the pancreas and an elevated plasma gastrin level. J. Small Anim. Pract., 1976, 17, 593-598.

[95] JONES (R. T.) - The bovine pancreas as a model to study carcinogenesis. Lab. Invest., 1979, 40, 2, 294-295.

[96] JONES (S. R.) - Naturally occuring neoplastic diseases. I : Mouse. In : Handbook of laboratory animal science. Melby & Altman Ed., Cleveland CRC Press 1974.

[97] JUNGHERR (E.) - Tumors and tumor-like conditions in monkeys. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 108, 777-792.

[98] KESTERSON (J. W.) & CARLTON (W. W.) - Multiple malignant neoplasms in a golden hamster. A case report and a litterature survey. Lab. An. Care, 1970, 20, 2, 220-225.

[99] KIRCHER (C. H.) & NIELSEN (S. W.) - Tumours of the pancreas. Bull. Wld. Hlth. Org., 1976, 53, 195-202.

[100] KIRKMAN (H.) - A preliminary report concerning tumors observed in Syrian hamster. Stanford Med. Bull., 1973, 20, 127-158.

[101] KOLETSKY (S.) & GUSTAFSON (G.E.) - Whole body radiation as a carcinogenic agent. Cancer Res., 1955, 15, 100-104.

[102] KOVACS (K.), HORVATH (E.), ILSE (R.G.) & ILSE (D.) - Spontaneous pancreatic beta cell tumor in the rat. A light and electron microscopic study. Vet. Pathol., 1976, 13, 286-294.

[103] KRONBERGER (H.) - Spontane Geschwülste bei Haussäugetieren. Nach den Sektionsprotokollen des Veterinär-Pathologischen Institutes. Mh. Vet. Med., 1960, 15, 730-735.

[104] KROOK (L.) - A statistical investigation of carcinomas in the dog. Acta Path. Microbiol. Scand., 1954, 35, 407-422.

[105] KROOK (L.) & KENNEY (R.M.) - Central nervous system lesions in dogs with metastasizing islet cell carcinoma. Cornell Vet., 1962, 3, 3, 385-415.

[106] LACY (P.E.) - Electron microscopic identification of different cell types in the islets of Langerhans of the guinea pig, rat, rabbit and dog. Anat. Rec., 1957, 128, 255-268.

[107] LACY (P.E.) - Electron microscopy of the beta cells of the pancreas. Am. J. Med., 1961, 31, 851-859.

[108] LAPRAS (M.), BEURLET (J.), GUILLAUME (J.) & ROBIN (Y.) - Crises paroxystiques simulant l'épilepsie. A propos d'une chienne avec insulinome sécrétant du pancréas. Rev. Méd. Vét., 1973, 124, 2, 169-180.

[109] LASSERRE (R.), LOMBARD (Ch.) & LABATUT (R.) - Recherches sur le cancer des animaux domestiques. Rev. Méd. Vét., 1938, 8, 425-451.

[110] LAZARUS (S.S.) & VOLK (B.W.) - Histochemical and electron microscopic studies of a functioning insulinoma. Lab. Invest., 1962, 11, 1279-1294.

[111] LECHNER (M.) - Spontantumoren bei Säugetieren. Ein Beitrag zur vergleichenden Geschwülstforschung. Inaug. Dissert. München 1958.

[112] LEGG (P.G.) - The fine structure and innervation of the beta and delta cells in the islets of Langerhans in the cat. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., 1967, 80, 307-321.

[113] LEITER (E.H.), MALINOSKI (F.J.) & EPPIG (J.J.) - An epithelial cell line with chronic polyoma infection established from a spontaneous mouse pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res., 1978, 38, 969-977.

[114] LEVIN (D.L.) & CONNELLY (R.R.) - Cancer of the pancreas. Available epidemiologic information and its implications. Cancer, 1973, 31, 1231-1236.

[115] LOEB (L.) - Further investigations in transplantation of tumors. J. Med. Res., 1902, 8, 44.

[116] LOMBARD (Ch.) - Cancérologie comparée. I : Cancer animal spontané, Doin & Cie Ed., Paris 1962.

[117] LOMBARD (L.S.) & WITTE (E.J.) - Frequencies and types of tumors in mammals and birds of the Philadelphia Zoological Gardens. Cancer Res., 1959, 19, 127-141.

[118] LONGNECKER (D.S.) & CURPHEY (T.J.) - Adenocarcinoma of the pancreas in Azaserine-treated rats. In : Symposium "Current progress in pancreatic carcinogenesis research". Cancer Res., 1975, 35, 2249-2258.

[119] LOVE (L.), PELFRENE (A.) & GARCIA (H.) - Short papers. Acinar adenomas of the pancreas in MRC-Wistar rats. J. Comp. Path. Ther. 1977, 87, 307-310.

[120] Mc CLURE (H.M.), CHAPMAN (W.L.), HOOSER (B.E.) & FLETCHER (O.J.) - The digestive system. In : Pathology of laboratory animals; Benirschke, Garner & Jones Ed., New-York, Heidelberg, Berlin, chap. 4, 1978.

[121] Mc CLURE (H. M.) & GUILLOUD (N. B.) - Comparative pathology of the chimpanzee. In : The chimpanzee. Bourne (G. H.) Ed., University Park Press, Baltimore 1971.

[122] Mc COY (G. W.) - A preliminary report on tumors found in wild rats. J. Med. Res., 1909, 21, 285-296.

[123] MACHADO (A. V.), LAMAS DA SILVA (J. M.), CURIAL (O.), TREIN (E. J.), SALIBA (A. M.), MARTINS (E.), CAVALCANTI (M. I.), DOS SANTOS (J. A.), TOKARNIA (C. H.), DOBEREINER (J.), FARIA (J. F.), NOVLOSKI (G.) & DA COSTA PEREIRA (E. F.) - Incidence of blastomas in animals in Brazil. Archos Esc. Sup. Vet. Est. Minas Gerais, 1963, 15, 327-401.

[124] Mc KENZIE (W. F.) & GARNER (F. M.) - Comparison of neoplasms in six sources of rats. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 1 243-1 257.

[125] MAEKAWA (A.) & ODASHIMA (S.) - Spontaneous tumors in ACI/N rats. J. Natn. Cancer Inst., 1975, 55, 1 437-1 445.

[126] MANN (G. V.) - Nutritional requirements of the Cebus monkeys. In : Feeding and nutrition of nonhuman primates. Harris Ed., New-York, Academic Press 1970.

[127] MANNING (P. J.) - Neoplastic diseases of the guinea pig. In : Biology of the guinea pig. Wagner & Manning Ed., New-York, San Francisco, London, Academic Press 1976.

[128] MARBLE (A.) - Diabetes and cancer. New Engl. J. Med., 1934, 211, 8, 339-349.

[129] MARCUS (L. C.), BUCCI (T. J.) & KRAMER (K. L.) - Pancreatic islet cell tumor in a dog. J. Am. Vet. Med. Ass., 1964, 145, 12, 1 198-1 203.

[130] MARTINEZ (I.), TORRES (R.) & FRIAS (Z.) - Cancer incidence in the United States and Porto-Rico. Cancer Res., 1975, 35, 3 265-3 271.

[131] MATTHEEUWS (D.), ROTTIERS (R.), DE RIJCKE (J.), DE RICK (A.) & DE SCHEPPER (J.) - Hyperinsulinism in the dog due to pancreatic islet cell tumour : a report on three cases. J. Small Anim. Pract., 1976, 7, 313-318.

[132] MAURY (L.) - Les tumeurs chez le cobaye. Revue critique. Thèse Méd. Vét., Alfort 1931.

[133] MICHELAT (J.) - Notes sur l'anatomie du lapin. IV : Le pancréas. Rec. Méd. Vét. Alfort, 1967, 143, 1281-1287.

[134] MIDDLETON (C. C.) & ROSAL (J.) - Weights and measurements of normal squirrel monkeys (Saimari sciureus). Lab. An. Sci., 1972, 22, 4, 583-586.

[135] MODAN (B.), BARELL (V.), LUBIN (F.) & MODAN (M.) - Dietary factors and cancer in Israël. Cancer Res., 1975, 35, 3503-3506.

[136] MORIN (G.) - Anatomie descriptive et topographique des organes post-diaphragmatiques du cobaye (foie, estomac, pancréas, rate). Thèse Méd. Vét., Alfort 1965.

[137] MOULTON (J.E.) - Tumors in domestic animals. Berbeley Ed., Los Angeles, Univ. of California Press 1961.

[138] MULLIGAN (R.M.) - Spontaneous cat tumors. Cancer Res., 1951, 11, 271.

[139] MUNGER (B.L.) - A light and electron microscopic study of cellular differenciation in the pancreatic islets of the mouse. Am. J. Anat., 1958, 103, 275-311.

[140] MUNGER (B.L.), CARAMIA (F.) & LACY (P.E.) - The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. II : Rabbit, dog and opossum. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 1965, 67, 776-798.

[141] NEWELL (G.R.) - Summary of the informal discussion of cancers of the pancreas and stomach and miscellaneous dietary factors. Cancer Res., 1975, 35, 3488-3492.

[142] NIELSEN (S. W.) - Canine and feline neoplasia. In : Handbook of laboratory animal science. Melby & Altman Ed., Cleveland CRC Press 1974.

[143] NORRIS (W. P.) - Neoplasms and spontaneous diseases in a beagle colony. J. Am. Vet. Med. Ass., 1968, 152, 8, 1 085.

[144] OBERLING (C.) & GUERIN (M.) - Cancer du pancreas. Doin & Cie Ed., Paris 1931.

[145] PARODI (A. L.) - Epidémiologie du cancer du chien et du chat. Rec. Méd. Vét., Alfort 1977, 153, 11, 723-731.

[146] PARRILLA (R.), GOMEZ-ACEBO (J.) & R-CANDELA (J. L.) - Ultrastructural evidence for the presence of enterochromaffin type II cells in the pancreatic islets of the rabbit. J. Ultrastruct. Res., 1969, 26, 1-7.

[147] PERCY (D. H.) & JONAS (A. M.) - Incidence of spontaneous tumors in CD (r)-1 HaM/ICR mice. J. Natn. Cancer Inst., 1971, 46, 1 045-1 065.

[148] PERETTI (V.) - Les néoplasies pancréatiques chez les animaux domestiques. Thèse Méd. Vét., Lyon 1943.

[149] PETIT (C.) - Carcinome développé dans un pancréas accessoire. Ass. Fr. du Cancer, pp 25 & 28. Cité par FARDEAU (G.).

[150] PIERRARD (J.) - Anatomie appliquée des carnivores domestiques chien et chat. Maloine Ed., Paris 1972, 249 p..

[151] PLEDGER (R. A.), BATES (R. R.) & SAFFIOTTI (U.) - Introduction : National cancer institute program. In : Symposium : Current progress in pancreatic carcinogenesis research. Cancer Res., 1975, 35, 2 226-2 227.

[152] POEL (W. E.), CIOCCO (A.) & DOOLITTLE (D. P.) - Unusual neoplasms and hyperplastic lesions in "Random-bred" mice derived from fourway crossed inbred lines. Cancer Res., 1968, 28, 845-859.

[153] POEL (W.E.) & YERGANIAN (G.) - Adenocarcinoma of the pancreas in diabetes-prone Chinese hamsters. Am. J. Med., 1961, 31, 861-863.

[154] POLLARD (M.) & KAJIMA (M.) - Lesions in aged germ free Wistar rats. Am. J. Path., 1970, 61, 25-35.

[155] POUR (P.) - Islet cells as a component of pancreatic ductal neoplasms. I : Experimental study : Ductular cell precursors, as primary progenitor cells of tumors. Am. J. Path., 1978, 90, 2, 295-316.

[156] POUR (P.), KMOCH (N.), GREISER (E.), MOHR (U.), ALTHOFF (J.) & CARDESA (A.) - Spontaneous tumors and common diseases in two colonies of Syrian hamsters. I : Incidence and sites. J. Natn. Cancer Inst., 1976, 56, 931-935.

[157] POUR (P.), KRUGER (F.W.), ALTHOFF (J.), CARDESA (A.) & MOHR (U.) - Effect of beta-oxydised nitrosamines on Syrian hamsters. III : 2,2'-dihydroxy-di-N-propylnitrosamine. J. Natn. Cancer Inst., 1975, 54, 141-146.

[158] POUR (P.), KRÜGER (F.W.), ALTHOFF (J.), MOHR (U.) & CARDESA (A.) - A new approach for induction of pancreatic neoplasms in laboratory animals. Cancer Res., 1975, 35, 379-389.

[159] POUR (P.), MOHR (U.), CARDESA (A.), ALTHOFF (J.) & KMOCH (N.) - Spontaneous tumors and common diseases in two colonies of Syrian hamsters. II : Respiratory tract and digestive system. J. Natn. Cancer Inst., 1976, 56, 5, 937-941.

[160] POUR (P.), MOHR (U.), CARDESA (A.), ALTHOFF (J.) & KRÜGER (F.W.) - Pancreatic neoplasms in an animal model : morphological, biological and comparative studies. Cancer, 1975, 36, 379-389.

[161] PREJEAN (J.D.), PECKHAM (J.C.), CASEY (A.E.), GRISWOLD (D.P.), WEISBURGER (E.K.) & WEISBURGER (J.H.) - Spontaneous tumors in Sprague-Dawley rats and Swiss-mice. Cancer Res, 1973, 33, 2768-2773.

[162] PRICE (R.A.) & POWERS (R.D.) - Reticulum cell sarcoma in a Sykes monkey. Path. Vet., 1969, 6, 369-374.

[163] PRIESTER (W.A.) - Pancreatic islet cell tumors in domestic animals. Data from 11 colleges of veterinary medicine in the United States and Canada. J. Natn. Cancer Inst., 1974, 53, 1, 227-229.

[164] PRIESTER (W.A.) - Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals. Cancer Res., 1974, 34, 1372-1375.

[165] RABSTEIN (L.S.) & PETERS (R.L.) - Tumors of the kidneys, synovia, exocrine pancreas and nasal cavity in BALB/cf/Cd mice. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 51, 3, 999-1001.

[166] RABSTEIN (L.S.), PETERS (R.L.) & SPAHN (G.J.) - Spontaneous tumors and pathologic lesions in SWR/J mice. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 751-758.

[167] RATCLIFFE (H.L.) - Tumors in captive primates with a description of a giant cell tumor in a chacma baboon (Papio porcarius). J. Cancer Res., 1930, 14, 453.

[168] RATCLIFFE (H.L.) - Incidence and nature of tumors in captive wild mammals and birds. Am. J. Cancer, 1933, 17, 135-172.

[169] RATCLIFFE (H.L.) - Spontaneous tumors in two colonies of rats of the Wistar Institute of anatomy and biology. Am. J. Path., 1940, 16, 3, 237-254.

[170] REDDY (J.K.), SVOBODA (D.J.) & RAO (M.S.) - Susceptibility of an inbred strain of guinea pigs to the induction of pancreatic adenocarcinoma by N-methyl'N-nitrosurea. J. Natn. Cancer Inst., 1974, 52, 991-993.

[171] REYNIERS (J.A.) - Design and operation of apparatus for rearing germfree animals. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1959, 78, 47-79.

[172] RICHARD (C.) & CRAIN (M.D.) - Spontaneous tumors in the Rochester strain of the Wistar rat. Am. J. Path., 1958, 34, 2, 311-335.

[173] RINGLER (D.H.), LAY (D.M.) & ABRAMS (C.D.) - Spontaneous neoplasms in aging Gerbillinae. Lab. An. Sci., 1972, 22, 3, 407-414.

[174] RIVE (M.), LEVADITI (J.C.) & VARENNE (H.) - Neuf cas de cancer chez le lapin angora. Rec. Méd. Vét., Alfort 1959, 135, 1, 31-42.

[175] ROBINSON (F.R.) - Naturally occuring neoplastic diseases. III : Hamster. IV : Gerbil. V : Guinea pig. In : Handbook of laboratory animal science. Melby & Altman Ed., Cleveland CRC Press, 1974.

[176] ROE (F.J.C.) & ROBERTS (J.D.B.) - Tumours of the pancreas. In : Pathology of tumours in laboratory animals. I : Tumours of the rat. Lyon, Turusov Ed., IARC Scientific Publications, 1973, 5.

[177] ROGERS (J.B.) & BLUMENTHAL (H.T.) - Studies of guinea pig tumors. I : Report of fourteen spontaneous guinea pig tumors with a review of the litterature. Cancer Res., 1960, 20, 2, 191-196.

[178] ROSEN (V.J.), CASTANERA (T.J.), JONES (D.C.) & KIMELDORF (D.J.) - Islet cell tumors of the pancreas in the irradiated and non irradiated rat. Lab. Invest., 1961, 10, 608-616.

[179] ROSEN (V.J.), CASTANERA (T.J.), KIMELDORF (D.J.) & JONES (D.C.) - Pancreatic islet cell tumors and renal tumors in the male rat following neutron exposure. Lab. Invest., 1962, 11, 204-210.

[180] ROSS (M.H.) & BRAS (G.) - Lasting influence of early caloric restriction on prevalence of neoplasms in the rat. J. Natn. Cancer Inst., 1971, 47, 1095-113.

[181] ROWE (S.E.), SIMMONS (J.L.), RINGLER (D.H.) & LAY (D.H.) - Spontaneous neoplasms in aging Gerbillinae. A summary of forty-four neoplasms. Vet. Path., 1974, 11, 38-51.

[182] ROWLATT (U.F.) - Pancreatic neoplasms of rats and mice. In : Pathology of laboratory rats and mice. Cotchin & Roe Ed., Oxford, Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1967.

[183] ROWLATT (U.F.) - Spontaneous epithelial tumours of the pancreas of mammals. Br. J. Cancer, 1967, 21, 1, 82-107.

[184] ROWLATT (U.F.) & ROE (F.J.C.) - Epithelial tumors of the rat pancreas. J. Natn. Cancer Inst., 1967, 39, 1, 17-32.

[185] RUCH (T. C.) - Diseases of laboratory primates. Saunders & Cie Ed., Philadelphia, London 1959.

[186] RUCKEBUSCH (Y.) - Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales. Maloine Ed., Paris 1977.

[187] RYDER-DAVIES (P.) & HIME (J. M.) - Hypertrophic osteoarthropathy in a gibbon (Hylobates lar). J. Small An. Pract., 1972, 13, 655-658.

[188] SABINE (J. R.), HORTON (B. J.) & WICKS (M. B.) - Spontaneous tumors in C3H-A^{vy} and C3H-A^{vy}fB mice : high incidence in the United States and low incidence in Australia. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 1237-1242.

[189] SACKSTEDER (M. R.) - Brief communication : Occurence of spontaneous tumors in the germfree F344 rat. J. Natn. Cancer Inst., 1976, 57, 1371-1373.

[190] SASS (B.), PETERS (R. L.) & KELLOFF (G. J.) - Differences in tumor incidence in two substrains of Claude Balb/c (Balb/cfCd) mice, emphasizing renal, mammary, pancreatic and synovial tumors. Lab. An. Sci., 1976, 26, 5, 736-741.

[191] SASS (B.), RABSTEIN (L. S.), MADISON (R.), NIMS (R. M.), PETERS (R. L.) & KELLOFF (G. J.) - Incidence of spontaneous neoplasms in F344 rats throughout the natural life-span. J. Natn. Cancer Inst., 1975, 54, 1449-1456.

[192] SASS (B.), VERNON (M. L.), PETERS (R. L.) & KELLOFF (G. J.)- Mammary tumors, hepatocellular carcinomas and pancreatic islet changes in C3H-A^{vy} mice. J. Natn. Cancer Inst., 1978, 60, 611-621.

[193] SASTRY (G. A.) & TWIEHAUS (M. J.) - A study of the animal neoplasms of Kansas state. I : Canine. Indian Vet. J., 1964, 41, 317-326.

[194] SAXTON (J. A.), SPERLING (G. N. A.), BARNES (L. L.) & Mc CAY (C. M.) - The influence of nutrition upon the incidence of spontaneous tumors of the Albino rat. Acta Un. Int. Cancer, 1948, 6, 423-431.

[195] SCHARDEIN (J.J.), FRITZGERALD (J.E.) & KAUMP (D.H.)- Spontaneous tumors in Holtzman-source rats of various ages. Path. Vet., 1968, 5, 238-252.

[196] SCHELLENBERGER (C.R.), CARITHERS (R.W.) & DENHART (J.)- Canine insulinoma. A case report. Iowa St. Univ. Vet., 1974, 2, 59-61.

[197] SCHLOTTHAUER (C.F.) & MILLAR (J.A.S.) - Tumors in dogs. Papers of 5th gaines vet. Symposium entitled : "The never knowledge about dogs", 1955.

[198] SCHMIDT (R.E.), LANGHAM (M.S.) & LANGHAM (R.F.) - A survey of feline neoplasms. J. Am. Vet. Med. Ass., 1967, 151, 10, 1325-1328.

[199] SCHWARTZ (M.K.) - Role of traces elements in cancer. Cancer Res., 1975, 35, 3481-3487.

[200] SCOTT (K.G.), BOSTICK (W.L.), SHIMKIN (M.B.) & HAMILTON (J.G.) - Distribution of globulin-bound thyroid fractions of iodine in normal and tumourous animals after intravenous administration using radioiodine as a tracer. Cancer, 1949, 2, 692-696.

[201] SEIBOLD (H.R.) & WOLF (R.H.) - Neoplasms and proliferative lesions in 1065 non-human primates necropsies. Lab. An. Sci., 1973, 23, 4, 533-539.

[202] SESSO (A.), CRUZ (A.R.) & ARRUDA LEITE (J.B.) - La croissance du pancréas chez le rat pendant la vie post-natale. Acta Anat., 1965, 62, 283-295.

[203] SEVESTRE (J.) - Tumeurs internes du chien et du chat. III : Etude clinique des tumeurs de l'abdomen. Rec. Méd. Vét. Alfort 1977, 153, 11, 865-866.

[204] SHER (S.P.) - Tumors in control mice : literature tabulation. Toxic. Appl. Pharmac., 1974, 30, 337-359.

[205] SICHUK (G.), FORTNER (J. G.), DER (B. K.) & RUSSFIELD (A. B.)- Spontaneous tumorigenesis in hypophysectomized Syrian (golden) hamsters. Cancer Res., 1966, 26, 2154-2164.

[206] SIDDONS (E. B.) & CARITHERS (R. W.) - Canine insulinoma. Iowa St. Univ. Vet., 1976, 2, 60-65.

[207] SILLART (G.) - Importance de l'alimentation chez l'animal de laboratoire. Influences du taux protéique de la ration sur quelques paramètres d'élevage du rat Wistar. Thèse Méd. Vét., Alfort 1978.

[208] SIMAR (L. J.), SODOYEZ (J. C.), GRILLO (A. I.), NAGANO (T.), LEFEBVRE (P. I.) & FOA (P. P.) - Biological properties of a transplantable islet cell tumor of the golden hamster. III : Electron microscopic study. Diabetes, 1968, 17, 582-587.

[209] SLYE (M.), HOMES (H. F.) & WELLS (H. G.) - The comparative pathology of carcinoma of the pancreas with report of two cases on mice. Studies on the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. Am. J. Cancer, 1935, 23, 81-86.

[210] SLYE (M.) & WELLS (H. G.) - Tumors of the islet tissue with hyperinsulinism in a dog. Archs Path., 1935, 19, 537.

[211] SMALL (E.), OLSEM (R.) & FRITZ (T.) - The canine pancreas. Vet. Med. Small An. Clin., 1964, 59, 627-642.

[212] SMITH (G. S.) & PILGRIM (H. I.) - Spontaneous neoplasms in germfree BALB/cPi mice (35935). Proc. Soc. Exptl. Med. Biol., 1971, 138, 542-544.

[213] SMITH (G. S.), WALFORD (R. L.) & MICKEY (M. R.) - Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F_1 hybrids. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 1195-1213.

[214] SNELL (K. C.) - Spontaenous lesions of the rat. In : The pathology of laboratory animals. Ribelin & Mc Coy Ed., Springfield Ill 1965.

[215] SQUIRE (R.A.), GOODMAN (D.G.), VALERIO (M.G.), FREDRICKSON (T.), STRANDBERG (J.D.), LEWITT (M.H.), LINGEMAN (C.H.), HARSHBARGER (J.C.) & DAWE (C.J.) - Tumors. In : Pathology of laboratory animals. Benirschke & Jones Ed., New-York, Heidelberg, Berlin 1978.

[216] STEDHAM (M.A.) - Naturally occuring neoplastic diseases. VI : Rabbit. In : Handbook of laboratory animal science. Melby & Altman Ed., Cleveland CRC Press, 1974.

[217] STRAFUSS (A.C.), STRAFUSS (P.D.), NJOKU (C.O.), BLAUCH (B.), ANDERSON (N.V.) & ANDERSON (P.D.) - Islet cell neoplasm in four dogs. J. Am. Vet. Med. Ass., 1971, 159, 8, 1008-1011.

[218] STÜNZI (H.) - Metastasierende Schilddrüsencarcinoma des Hundes (zugleich eine Statistik der Hundecarcinoma). Skand. Vet. Tidskr., 1947, 37, 453-482.

[219] TAKAHASHI (M.) & POUR (P.) - Spontaneous alterations in the pancreas of the aging Syrian golden hamster. J. Natn. Cancer Inst., 1978, 60, 2, 355-364.

[220] TAKAHASHI (M.) & POUR (P.) - The results of pancreatography during pancreatic carcinogenesis. Am. J. Path., 1978, 91, 1, 57-70.

[221] TAKAHASHI (M.), POUR (P.), ALTHOFF (J.) & DONNELLY (T.) - The pancreas of the Syrian hamster (Mesocricetus auratus). Anatomical study. Lab. An. Sci., 1977, 27, 3, 336-342.

[222] THOMPSON (S.W.), HUSEBY (R.A.), FOX (M.A.), DAVIS (C.L.) & HUNT (R.D.) - Spontaneous tumors in the Sprague-Dawley rat. J. Natn. Cancer Inst., 1961, 27, 1037.

[223] TORNBLOM (N.) - Hyperinsulinism with fatal post-operative hyperthermia. Acta Med. Scand., 1961, 170, 6, 757-761.

[224] TOTH (B.) - Susceptibility of guinea pigs to chemical carcinogens : 7,12-dimethyl-benz (a) anthracene and urethan. Cancer Res., 1970, 30, 2583-2589.

[225] TRASHER (J. P.) - Neoplasms of dogs. J. Am. Vet. Med. Ass., 1961, 138, 27-30.

[226] TRAUTMANN (A.) & FIEBIGER (J.) - Fundamentals of the histology of domestic animals. Cornstock Publishing Associates Ed., Ithaca, New-York 1952.

[227] ÜBERREITER (O.) - Neubildungen bi Tieren. Wien. tierärztl. Mschr. 1960, 47, 805-832.

[228] VAISSAIRE (J. P.) - Le chien, animal de laboratoire. Vigot Frères Ed., Paris, 1972.

[229] VICARIA FABREGAS (J. M.) - Les primates, animaux de laboratoire. Vigot Frères Ed., Paris 1965.

[230] VILLON (H.) - Variations et anomalies du pancréas chez les vertébrés supérieurs. Thèse Méd. Vét., Lyon 1975.

[231] WALPOLE (A. L.), ROBERTS (D. C.), ROSE (F. L.), HENDRY (J. A.) & HOMER (R. F.) - Cytotoxic agents. IV : The carcinogenic actions of some monofunctional ethyleneimine derivates. Br. J. Pharmac., 1954, 9, 306-323.

[232] WARD (B. C.) & WELLINGTON (M.) - Spontaneous lesions in a colony of Chinese hamsters. Lab. An. Care, 1969, 19, 4, 516-521.

[233] WARD (T. G.) - Spontaneous tumors in the germfree mammal (rat and mouse). Fed. Proc., 1961, 20, 1, 1, 150.

[234] WARREN (S.), CARLSTEIN (R. G.), STEINKE (J.) & CHUTE (R. N.) Island-cell tumors in irradiated rats in parabiosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y., 1964, 115, 910-912.

[235] WEBSTER (P. D.), BLACK (O.), MAINZ (D. L.) & SINGH (M.) - Progress in gastroenterology. Pancreatic acinar cell metabolism and function. Gastroenterology, 1977, 73, 1434-1449.

[236] WHIPPLE (A. O.) - Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. Surgery, 1944, 16, 289.

[237] WHITE (F. R.) - The relationship between underfeeding and tumor formation, transplantation and growth in rats and mice. Cancer Res., 1961, 21, 281-290.

[238] WILLIS (R. A.) - Pathology of tumors. Butterworths Ed., London, 1960, 3e éd.

[239] WOOLLEY (P. G.) & WHERRY (W. B.) - Notes on twenty two spontaneous tumors in wild rats (M. norvegicus). J. Med. Res., 1911, 25, 205-229.

[240] WYNDER (E. L.) - An epidemiological evaluation of the causes of cancer of the pancreas. In : Symposium : Current progress in pancreatic carcinogenesis research. Cancer Res., 1975, 35, 2228-2233.

[241] WYNDER (E. L.), MABUCHI (K.), MARUCHI (N.) & FORTNER (J. C.) - Epidemiology of cancer of the pancreas. J. Natn. Cancer Inst., 1973, 50, 645-667.

[242] ZALDIVAR (R.) - Incidence of spontaneous neoplasms in beagles. J. Am. Vet. Med. Ass., 1967, 151, 10, 1319-1321.

-:-:-:-:-